



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Fernanda Ramires Cafeo**

**Uso de opioides contínuo em UTI neonatal terciária:  
estudo de série de casos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina - Mestrado Profissional Associado a Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Dra. Maria Regina Bentlin

**Botucatu, 2022**

Fernanda Ramires Cafeo

Uso de opioides contínuo em UTI neonatal terciária:  
estudo de série de casos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina - Mestrado Profissional Associado a Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Dra. Maria Regina Bentlin

**Botucatu, 2022**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cafeo, Fernanda Ramires.

Uso de opioides contínuo em UTI neonatal terciária :  
estudo de série de casos / Fernanda Ramires Cafeo. -  
Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Maria Regina Bentlin

Capes: 40101088

1. Opióides. 2. Recém-nascidos. 3. Síndrome de  
abstinência a substâncias.

Palavras-chave: Opioides; Recém-nascido; Síndrome de  
abstinência.

## *Dedicatória*

*Ao meu pai Reinaldo, pelo apoio em toda minha trajetória, por me incentivar nos meus maiores sonhos, por ser exemplo pessoal e profissional, permitindo-me trilhar meu caminho através de sua dedicação e cuidado. À minha irmã Victoria, minha melhor amiga e confidente que é meu braço direito e meu suporte em todos os momentos da minha vida. Ao meu noivo Guilherme, que me incentivou em todas as etapas desse projeto sendo meu grande fã. À Maria Tereza, minha madrastra pediatra que compartilha comigo a profissão e torce junto com minhas conquistas.*

*Aos meus avós Maria e Manoel, que sonham comigo, torcem à distância e me trazem o incentivo para continuar diariamente, bem como meus tios Márcio, Marcelo e Cláudia, minha prima Marcela e afilhada Manuela.*

*E em memória da minha mãe Renata, dedico esta dissertação a ela, pela certeza de que estará sempre presente em meu coração.*

## Agradecimentos

Primeiramente à Deus pela oportunidade de seguir meu sonho, mantendo a fé e perseverança em todo o meu caminho.

À Dra Maria Regina que me apoiou desde a residência de pediatria, orientou, ensinou e me inspira como médica, pediatra e neonatologista, sendo uma das profissionais mais competentes que eu já tive a oportunidade de conhecer e aprender junto. Sua dedicação com os pacientes, familiares, residentes e alunos é ímpar, seu amor pelo que faz é admirável. Meu eterno agradecimento por ter participado desse projeto ao lado dela.

Às minhas amigas, que fizeram parte de perto de cada etapa dessa jornada, em especial Paloma, Mariana Guidi e Mariana Vicentini, que torceram e me apoiaram nesse desafio, estando ao meu lado sempre que precisei.

À todos os meus mestres da equipe de Neonatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu que me inspiram nessa profissão, aqui representados pelo Dr João Lyra, Dra Ligia Rugolo, Dra Grasiela Bossolan, Dra Gabriela Filtre, Dra Ana Clara, Dra Leticia.

Aos meus familiares por serem meus maiores incentivadores, por todo apoio, paciência e torcida.

## Sumário

1. Resumo -----	7
2. Abstract -----	8
3. Introdução -----	9
a. Dor no recém-nascido -----	9
b. Fisiologia -----	10
c. Particularidades do RN -----	11
d. Avaliação e escalas de dor -----	11
e. Indicações de analgesia -----	12
f. Medidas não farmacológicas -----	12
g. Medidas farmacológicas -----	12
h. Analgésicos tópicos -----	13
i. Analgésicos sistêmicos não opioides -----	13
j. Analgésicos sistêmicos opioides -----	13
k. Tolerância e dependência -----	15
l. Síndrome de abstinência -----	15
m. Fatores de risco -----	16
n. Diagnóstico -----	16
o. Escalas -----	18
p. Tratamento -----	21
q. Prevenção -----	22
4. Justificativa e pergunta -----	23
5. Objetivos -----	24
6. Métodos -----	25
7. Resultados -----	30
8. Discussão -----	38
9. Conclusões -----	49
10. Referências -----	51
11. Anexos -----	59

## Resumo

**Introdução:** A necessidade de controle da dor em recém-nascidos (RN) criticamente doentes tem levado ao uso mais liberal de opioides, aumentando a preocupação com a síndrome de abstinência iatrogênica (SAI). **Objetivos:** Determinar a incidência do uso contínuo de opioides e da SAI em RN internados na UTI Neonatal (UTIN); descrever o perfil desses RN; identificar qual o critério utilizado para diagnóstico da SAI. **Métodos:** Estudo longitudinal, retrospectivo, na UTIN do HC FMB UNESP, entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016, após aprovação do comitê de ética. Foram incluídos RN internados na UTI, independente de peso de nascimento, idade gestacional e local de nascimento, que receberam opioides endovenoso contínuo, por ao menos 24 horas. A amostra foi de 39 RN que preencheram critérios de inclusão. Foram estudadas variáveis maternas, do parto, dos RN e dados da analgesia que foram comparados entre RN com e sem SAI. A estatística foi descritiva com comparação de grupos por testes paramétricos e não paramétricos, com significância de 5%. **Resultados:** No período foram admitidos na UTIN 620 RN e destes, 39 (6,3%) fizeram uso de opioides contínuo, que em 95% dos casos foi o fentanil. Houve uso concomitante de midazolam em 66% dos casos. A SAI ocorreu em 4 RN (10,2%) e não foram encontrados no prontuário os critérios utilizados para o seu diagnóstico. A maioria dos RN eram prematuros, de baixo peso ao nascer, portadores de malformações congênitas, submetidos a procedimentos cirúrgicos. Dentre os 4RN que apresentaram SAI, 50% eram cirúrgicos, um deles usou morfina e os demais utilizaram fentanil e todos fizeram uso de midazolam por mais de uma semana, com necessidade de aumento da dose, e com retirada rápida, menor de 5 dias. O tratamento farmacológico com metadona ocorreu em metade dos casos. **Conclusões:** O uso de opioides contínuo foi baixo, mas a incidência de SAI foi alta, embora esse dado ainda possa estar subdiagnosticado pela falta de critérios diagnósticos objetivos registrados no prontuário. A maioria dos RN foram prematuros, de baixo peso ao nascer, malformados e submetidos a cirurgia. Entre os abstinentes, o uso de opioide foi prolongado, com necessidade de aumento de dose, uso concomitante de midazolam e retirada não gradual. Protocolo de diagnóstico e tratamento de SAI se faz urgente e necessário.

**Palavras chaves:** recém-nascido; síndrome de abstinência; opioide

## **Abstract**

**Introduction:** The need for pain control in critically ill newborns (NB) has resulted in a more liberal use of opioids, increasing concern about the iatrogenic withdrawal syndrome (IWS). **Objectives:** To determine the incidence of continuous use of opioids and IWS in NB admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU); describe the characteristics of these NB; identify the criteria used for the IWS diagnosis. **Methods:** A longitudinal, retrospective study at the NICU of Clinics Hospital UNESP, between January 2015 and December 2016, after approval by the ethics committee. NB admitted to the NICU were included when they received continuous intravenous opioids for at least 24 hours, regardless of birth weight, gestational age and place of birth. The sample consisted of 39 NB who met the inclusion criteria. Maternal, childbirth, newborn variables and analgesia data were studied, which were compared between NB with and without IWS. The statistical analysis was descriptive with comparison between groups by parametric and non-parametric tests, with 5% of significance. **Results:** During the period, 620 NB were admitted to the NICU and of these, 39 (6.3%) used continuous intravenous opioids, which in 95% of the cases was fentanyl. There was concomitant use of midazolam in 66% of cases. IWS occurred in 4 NB (10.2%) and the criteria used for its diagnosis were not found in the medical records. Most NB were premature, with low birth weight, congenital malformations, undergoing surgical procedures. Among the 4NB with IWS, 50% were surgical, one of them used morfin and the others fentanyl, all of them used and midazolam for more than a week, requiring an increase in the dosage, and with a non-gradual withdrawal, less than 5 days. Pharmacological treatment with methadone occurred in half of them. **Conclusions:** The continuous intravenous use of opioids was low, but the incidence of IWS was high, although this data can be underdiagnosed by the lack of objective diagnostic criteria in the medical record. Most NB were premature, low birth weight, with malformations and underwent surgery. Among the abstinent, opioid use was prolonged, requiring dosage increase, concomitant use of midazolam and non-gradual withdrawal. Protocol for the diagnosis and treatment of IWS is urgent and necessary. **Key words:** newborn; withdrawal syndrome; opioid

# Introdução

## **Dor no recém-nascido**

Considerada como quinto sinal vital pela Organização Mundial de Saúde desde 2000<sup>1</sup>, dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, descrita pelo próprio indivíduo e associada a uma atual ou potencial lesão tecidual<sup>2</sup>. A dor é fundamental para todo ser vivo, permitindo reações fisiológicas e psicológicas, levando o ser humano a se proteger de estímulos nocivos, bem como tratar danos já causados quando os estímulos não conseguem ser evitados.

Por volta da década de 80, acreditava-se que recém-nascidos (RN) ainda imaturos, poderiam estar protegidos da dor, no entanto, as evidências demonstraram que RN prematuros e termos apresentam dor e estresse em resposta a estímulos nocivos<sup>3,4</sup>. Nas últimas décadas, a dor no período neonatal tem sido um tema que vem ganhando destaque. Independente do grau de maturidade, o RN apresenta condições anatômicas, neuroquímicas e funcionais, para percepção, integração e resposta aos estímulos dolorosos, através de um sistema sensorial altamente diferenciado e funcional<sup>5,6</sup>.

Reconhecer, avaliar e tratar a dor são medidas essenciais no dia a dia na unidade de terapia intensiva neonatal. Essa avaliação baseia-se nas respostas do indivíduo frente ao estímulo nociceptivo, analisadas através das variáveis comportamentais, como por exemplo: choro, atividade motora, mímica facial. A falta do reconhecimento da dor no RN pode resultar em sofrimento, aumentando a morbimortalidade nesses pacientes<sup>7</sup>.

## **Fisiologia**

Por volta de 6 semanas de idade gestacional (IG), inicia-se a formação dos receptores sensoriais periorais, nos quais começam a existir sinapses entre as células do corno dorsal da medula e os neurônios sensitivos. Estes neurônios crescem atingindo a pele dos membros por volta de 11 semanas com posterior distribuição corporal por volta de 20 semanas. Os estímulos nociceptivos são levados por fibras com mielinização ainda incompleta ou não mielinizadas à medula espinal, seguindo para núcleos da base e córtex cerebral. O processo de mielinização dessas vias, se inicia no segundo trimestre de gestação, o qual fica completo entre a 30<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana. As fibras não totalmente mielinizadas, e aquelas que ainda não iniciaram a mielinização, são também capazes de transportar estímulos dolorosos. A mielinização incompleta traduz-se por uma transmissão mais lenta do estímulo<sup>8</sup>.

As vias que suprimem a transmissão dos estímulos dolorosos, as chamadas vias inibitórias descendentes, apresentam capacidade limitada de modular negativamente, ou seja, o sistema analgésico endógeno, ainda está imaturo ao nascimento, resultando em uma percepção mais acentuada dos estímulos dolorosos<sup>8</sup>. Assim, o sistema nervoso dos RN, apesar de estar em desenvolvimento, é capaz de transmitir, receber, responder e relembrar estímulos nocivos<sup>8</sup>.

## **Particularidades do RN**

A dor nos RN pode ser classificada em<sup>9</sup>:

- Dor aguda ou fisiológica: ocorre frente a um procedimento causado por intervenções diagnósticas ou terapêuticas. Os RN em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) experimentam repetidamente dor aguda em média de 12 a 16 vezes ao dia<sup>10,11</sup>.
- Dor estabelecida: ocorre após cirurgia, condições inflamatórias localizadas ou trauma relacionado ao nascimento.
- Dor crônica: resulta de doenças graves, como enterocolite necrosante persistente ou meningite<sup>12</sup>.

## **Avaliação e escalas de dor**

A avaliação da dor faz parte dos cuidados básicos do RN, sendo considerada o quinto sinal vital<sup>1</sup>. Os principais objetivos da avaliação da dor são: identifica-la, determinar o seu impacto, estabelecer intervenções para o seu controle e avaliar se as estratégias de abordagem estão sendo eficazes<sup>7</sup>.

Várias escalas de avaliação têm sido estudadas. Elas podem ser unidimensionais, com as quais é avaliado apenas um tipo de resposta (por exemplo as respostas comportamentais), ou multidimensionais, que avaliam tanto parâmetros comportamentais, como fisiológicos e contextuais<sup>13</sup>.

### **Indicações de analgesia**

Para garantir que os RN tenham controle adequado da dor, as avaliações e intervenções devem ser previamente estabelecidas nas UTIN e devem incluir: redução dos procedimentos dolorosos e estímulos nocivos desnecessários; prevenção e redução da dor aguda; melhorar ou limitar a dor e o estresse, bem como avaliar a resposta a analgesia e necessidade de novas medidas<sup>14</sup>.

Analgesia preventiva antes, durante e após procedimentos dolorosos eletivos deve ser fornecida a todos os RN. A analgesia geralmente inclui uma combinação de técnicas não farmacológicas e farmacológicas<sup>15</sup>.

### **Medidas não farmacológicas**

Dentre as abordagens não farmacológicas que podem reduzir a dor e o desconforto nos cuidados de rotina em RN termos e prematuros, tem-se: amamentação, sucção não nutritiva, glicose 25% ou sacarose oral, contenção do RN com duas mãos, contato pele a pele, uso do toque, massagem ou voz. No geral, elas são mais efetivas quando utilizadas em combinação do que isoladamente<sup>16</sup>.

### **Medidas farmacológicas**

Já a terapia farmacológica para controle da dor inclui analgesia local (anestésicos tópicos) e analgesia sistêmica (incluindo uso de opioides). Sempre que essa modalidade for utilizada, especialmente analgesia sistêmica, a avaliação entre benefícios e efeitos adversos deve ser considerado<sup>17</sup>.

### **Analgésicos tópicos**

A principal representante desse grupo é a lidocaína 0,5% sem adrenalina. Seu uso é realizado por meio de infiltração local no tecido celular subcutâneo. Pode ser utilizado antes da realização de procedimentos e punções. É bem tolerado em pele e mucosas, porém existem poucos estudos em RN. Apresenta como principais efeitos colaterais: letargia, convulsões, depressão miocárdica e arritmias<sup>18</sup>.

### **Analgésicos sistêmicos não opioides**

Para dor leve a moderada, o paracetamol, que tem como mecanismo de ação a inibição de prostaglandinas, é o mais utilizado. É administrado apenas por via oral, tem ação lenta, e como efeito adverso, apresenta alta toxicidade hepática<sup>19,20</sup>. A dipirona não é recomendada no período neonatal pelo risco de agranulocitose, bem como os anti-inflamatórios não hormonais, pelo risco de lesão renal aguda, sangramento trato gastrointestinal e plaquetopenia<sup>21</sup>.

### **Analgésicos sistêmicos opioides**

Os opioides agem no sistema nervoso central (SNC) com a finalidade de produzir analgesia supraespinhal. Possuem capacidade de agir em receptores específicos no SNC, bloqueando a ação dos neurotransmissores, causando uma inibição relativa do neurotransmissor excitatório primário como a noradrenalina<sup>22</sup>. Entre os efeitos adversos destacam-se depressão respiratória, íleo, náuseas, vômitos e retenção urinária<sup>23,24,25</sup>.

Os principais opioides utilizados em neonatologia são citrato de fentanil e a morfina, que podem ser administrados em doses ou de forma contínua, e o tramadol e metadona, com administração em doses intravenosas ou via oral. Morfina e fentanil são analgésicos potentes, que também apresentam efeito sedativo, indicados em dor persistente<sup>26</sup>.

A morfina é um potente analgésico e um bom sedativo<sup>24</sup>. Dentre os efeitos colaterais destaca-se a liberação de histamina que pode levar a broncoespasmo,

principalmente em RN com doença pulmonar crônica e a supressão do tônus adrenérgico responsável pela hipotensão arterial<sup>26</sup>.

O fentanil é um opioide sintético, lipossolúvel, até 100 vezes mais potente que a morfina, com rápida penetração em SNC, metabolização pelo sistema enzimático hepático (CYP 3A4) e excreção renal, com meia vida de 3 a 5 minutos<sup>27</sup>. Também tem efeito sedativo. A infusão contínua é a mais utilizada por manter estabilidade dos níveis terapêuticos. Entretanto, essa forma de administração favorece o aparecimento de tolerância, com necessidade de doses crescentes da droga para se obter a analgesia<sup>28</sup>. Apresenta poucos efeitos adversos cardiovasculares e por isso tem sido o analgésico de escolha em UTIN. Há que se considerar, entretanto que a administração rápida de doses elevadas pode causar rigidez muscular de caixa torácica, que pode comprometer a ventilação. Após a administração por período superior a 3 dias, a retirada gradual é obrigatória<sup>29</sup>.

O tramadol apresenta 1/10 da potência da morfina, pode ser administrado de forma endovenosa ou por via oral, e embora em adultos cause menos depressão respiratória que morfina e fentanil, isso não é observado no período neonatal<sup>30</sup>.

A metadona raramente é utilizada como analgésico de primeira escolha, e sua principal indicação é na síndrome de abstinência em RN de mães usuárias de opioides ou pelo uso prolongado de opioides em RN criticamente enfermos, a síndrome de abstinência iatrogênica (SAI)<sup>31</sup>.

## **Tolerância e Dependência**

O uso indiscriminado de sedoanalgesia justifica a preocupação com o risco de tolerância e dependência. Tolerância pode ser definida como necessidade do aumento progressivo da dose ao longo do tempo para obtenção do mesmo efeito; dependência é caracterizada por alterações orgânicas e funcionais pela interrupção de uma droga após seu uso continuado; síndrome de abstinência neonatal (SA) pode ser definida como conjunto de sinais e sintomas desenvolvidos pelos RN após exposição à certas substâncias<sup>32</sup>. Nesses casos, a SA pode ocorrer após interrupção abrupta ou desmame precoce, de forma inadvertida das medicações, nos pacientes que apresentam tolerância. Seus sinais e sintomas tendem a surgir após 5 dias ou mais de exposição contínua aos medicamentos como opioides e benzodiazepínicos<sup>33</sup>.

## **Síndrome de abstinência**

A síndrome de abstinência neonatal foi primeiramente descrita na década de 1970 pelo Doutor Loretta Finnegan. Ela pode ocorrer após exposição à certas substância intrautero ou pós-natal<sup>34</sup>.

Os trabalhos dos últimos 10 anos, demonstram mudanças significativas envolvendo a SA, desde o aumento na sua prevalência, apresentação e manejo clínico, principalmente em função da utilização em grande escala de opioides durante a gestação expondo esse feto e futuro RN à riscos<sup>33,35,36</sup>.

Quanto ao período pós-natal, analgésicos e sedativos estão sendo cada vez mais utilizados em UTIN aumentando o risco desses RN desenvolverem SAI. No estudo da EUROPAIN, 6680RN foram incluídos, destes, 26% utilizaram opioides e 9% midazolam. No subgrupo submetido à ventilação mecânica o uso de opioide aumentou para 74% e de midazolam para 25%<sup>37</sup>.

Na literatura, os estudos sobre a incidência de SAI por uso de opioides após o nascimento são escassos. Estudo unicêntrico, prospectivo, com 23 crianças com idade entre 1 semana e 22 meses de vida, em ventilação mecânica que receberam

fentanil contínuo por mais de 24 horas, mostrou que 57% delas desenvolveram SAI definida pelo escore de Finnegan  $\geq 8$ . Nesse estudo, a dose cumulativa de 2,5mg/Kg ou o tempo de 9 dias de tratamento foi 100% preditivo de SAI<sup>38</sup>. Outro estudo prospectivo, com 19 RN que receberam fentanil por no mínimo 24 horas, mostrou que a dose cumulativa  $\geq 415$  mcg/Kg foi preditiva de SAI com sensibilidade de 70% e especificidade de 78%, mas a infusão por período  $\geq 8$  dias mostrou sensibilidade de 90% e especificidade de 67%<sup>39</sup>. A incidência de SAI decorrente da suspensão do uso crônico de opioides pode afetar aproximadamente 50% dos neonatos que necessitam de opioides para controle da dor<sup>40</sup>.

### **Fatores de risco para SAI**

São considerados fatores de risco para SAI neonatal: predisposição genética, dose acumulativa de opioide ( $>2,5$ mg/Kg de fentanil), doses altas  $\geq 5$  mcg/Kg/hora (fentanil), tempo prolongado de uso (superior a 5 dias), retirada abrupta, bem como a associação com outros sedativos<sup>33,38,39,41</sup>.

### **Diagnóstico:**

#### Manifestações clínicas

De forma geral, SAI vem sendo descrita como uma desordem complexa que envolve primariamente o sistema nervoso central e autônomo, bem como o sistema gastrointestinal. Isso decorre da maior concentração de receptores de opioides presente nesses locais<sup>23</sup>. As principais manifestações relacionam-se, portanto, a esses sistemas e são mostradas no quadro 1.

Quadro 1. Manifestações clínicas da SAI

<b>Sistema Nervoso Central</b>	<b>Sistema Nervoso Autônomo</b>	<b>Gastrointestinais</b>
<b>Irritabilidade</b>	Taquicardia	Intolerância alimentar
<b>Aumento do tempo de vigília</b>	Hipertensão	Náuseas
<b>Hiperreflexia (tendinosos profundos; Moro)</b>	Taquipneia	Vômitos
	Febre	Diarreia
<b>Clônus</b>	Congestão nasal	Incoordenação sucção e
<b>Convulsões</b>	Sudorese	deglutição
<b>Bocejos</b>		
<b>Espirros</b>		
<b>Hipertonia</b>		
<b>Choro inconsolável</b>		
<b>Caretas</b>		

(Fonte: próprio autor)

## Escalas

Para se estabelecer o diagnóstico da SAI, bem como decidir qual conduta tomar, estudos sugerem que sejam utilizadas avaliações por meio de escores de pontuação, permitindo interpretação sistemática, objetiva e completa do RN, determinando qual tratamento adequado para cada caso<sup>42,43</sup>. Esses instrumentos de avaliação devem identificar de forma confiável os RN acometidos e sua detecção precoce é fundamental para garantir o tratamento e monitoramento adequados<sup>44,45</sup>.

Nos últimos anos, vários estudos propuseram simplificar essas ferramentas e melhorar a avaliação dos RN com SAI no ambiente clínico<sup>46,47</sup>.

O escore de Finnegan (quadro 2), fundamentado há cerca de 40 anos, tem sido amplamente utilizado para a avaliação da abstinência neonatal relacionada à exposição materna a opioides<sup>34</sup> e em muitos centros é usada para determinar a necessidade de farmacoterapia também para sintomas de abstinência iatrogênica<sup>48</sup>. A ferramenta compreende mais de 18 sinais e sintomas para serem avaliados, e foi originalmente projetada para padronizar a terapia para abstinência à exposição intraútero<sup>49,50</sup>. Valores maiores ou iguais a 8 (oito), em três avaliações consecutivas ou valores maiores ou iguais a 12 (doze) em duas avaliações consecutivas, confirmam o diagnóstico e indicam tratamento farmacológico<sup>49,50</sup>.

No entanto, há preocupações sobre a confiabilidade, utilidade e validade desse escore<sup>44</sup>. Um limite superior de idade deve ser estabelecido para seu uso, já que os parâmetros comportamentais, como o reflexo de moro hiperativo, são extintos com o passar dos dias, bem como avaliação pode ser subjetiva e examinador dependente<sup>51</sup>. Há limitação do seu uso em RN com mais de 2 semanas de vida, bem como em RN no pós-operatório<sup>47</sup>. Compreender as limitações existentes é essencial para o uso clínico apropriado.

Quadro 2. Escore de Finnegan para síndrome de abstinência ( $\geq 8 \rightarrow$  tratamento)

<b><u>Escore Finnegan – Síndrome Abstinência</u></b>					
<b>Sinais</b>	<b>Escore</b>				
	1	2	3	4	5
<b>Choro</b>	-	Excessivo	Contínuo	-	-
<b>Dormir após alimentação</b>	< 3 horas	< 2 horas	< 1 hora	-	-
<b>Reflexo Moro</b>	-	Hiperativo	Hiperatividade marcante	-	-
<b>Tremores</b>	Ausente	Leve	Moderado	Grave	-
<b>Tônus muscular</b>	-	Aumentado	-	-	-
<b>Bocejos</b>	Frequentes	-	-	-	-
<b>Escoriações</b>	Presentes	-	-	-	-
<b>Convulsão</b>	-	-	-	-	Presentes
<b>Suor</b>	Presente	-	-	-	-
<b>Temperatura</b>	37,8-38,3°C	> 38,3°C	-	-	-
<b>Cútis</b>	Marmórea	-	-	-	-
<b>Espirros</b>	Frequentes	-	-	-	-
<b>Prurido nasal</b>	Frequentes	-	-	-	-
<b>Batimento asa nasal</b>	Presente	-	-	-	-
<b>Frequência respiratória</b>	>60irpm	>60 irpm + retrações	-	-	-
<b>Sucção</b>	Excessiva	-	-	-	-
<b>Alimentação</b>	-	Diminuída e/ou regurgitações	Vômitos em jato	-	-
<b>Fezes</b>	-	Semipastosas	Líquidas	-	-

*Fonte: Finnegan e colaboradores<sup>2</sup>*

Outro escore utilizado é Withdrawal Assessment Tool (WAT-1) (quadro 3)<sup>52</sup>, que foi desenvolvido para avaliar a SAI após a exposição à opioides em cuidados clínicos. A ferramenta foi validada para uso em ambientes de terapia intensiva pediátrica, englobando populações com idade desde o nascimento até os 18 anos<sup>53</sup>.

É importante ressaltar que a prematuridade não está bem descrita em nenhuma dessas populações de estudo e deve ser considerada ao avaliar SAI em prematuros. Como objetivo secundário, um estudo retrospectivo mostrou que mais comumente, o WAT-1 deve ser utilizado para avaliação e manejo da SAI em RN com mais de 2 semanas de vida e em crianças<sup>47</sup>. O escore é de fácil aplicação clínica, possuindo 11 itens de pontuação e projetado para uso a cada 12 horas, permitindo respostas mais rápidas aos sintomas. Pontuação maior ou igual a 3 caracteriza alta probabilidade de SAI<sup>51</sup>.

Quadro 3. Escore de WAT-1 para avaliação de síndrome de abstinência iatrogênica.

<u>Avaliação</u>	<u>Pontuação</u>	
	1	Zero (0)
<b>Informações nas últimas 12 horas</b>		
Fezes amolecidas / líquidas	Sim	Não
Vômito / náusea ou regurgitação	Sim	Não
Temperatura > 37,8C	Sim	Não
<b>Observação por 2 minutos antes do estímulo</b>		
Estado comportamental	Acordado agitado	Adormecido/acordado calmo
Tremor	Moderado/intenso	Nenhum/leve
Sudorese	Sim	Não
Movimentos repetitivos ou descoordenados	Moderado/grave	Nenhum/leve
Bocejos ou espirros	>2	Nenhum ou 1
<b>Observação de 1 minuto durante estímulo</b>		
Reação ao estímulo tátil	Moderada/intensa	Nenhum/leve
Tônus muscular	Aumentado	Normal
<b>Recuperação após estímulo</b>		
Tempo para retornar com tranquilidade	>2 minutos	<2 minutos

Fonte: Frank e colaboradores<sup>52</sup>

## Tratamento

O tratamento da SAI consiste em métodos não farmacológicos e farmacológicos, focando principalmente na redução ou prevenção de sintomas como irritabilidade, choro excessivo, má alimentação, disfunção gastrointestinal e convulsões<sup>51</sup>. O tratamento concentra-se primeiro no manejo não farmacológico (uso de glicose 25% ou sacarose, sucção não nutritiva, contenção, procedimentos a duas mãos, além do controle de estímulos ambientais e dolorosos)<sup>54</sup>, e depois a farmacoterapia, desde que os critérios para o início sejam atendidos. Embora recomendado, há pouca pesquisa sobre tratamentos não farmacológicos de sintomas de abstinência iatrogênica<sup>51</sup>.

Estima-se que 60 a 80% dos RN que desenvolvem SAI por uso de opioides, necessitarão de tratamento farmacológico<sup>55</sup>. O tratamento mais recomendado para sintomas graves de abstinência pela Academia Americana de Pediatria é com a morfina ou metadona<sup>23,56</sup>. O perfil farmacocinético da morfina é mais bem compreendido quando comparado com o da metadona<sup>57</sup>.

Quando comparados em um estudo multicêntrico, duplo-cego, prospectivo de grupos paralelos em unidades de terapia intensiva neonatal, a morfina, o fenobarbital e a clorpromazina mostraram alguma eficácia, mas a morfina foi mais propensa a tratar os sintomas de abstinência sem a necessidade de um segundo agente<sup>58</sup>. A morfina e a metadona mostram resultados neurocomportamentais semelhantes a curto e longo prazo (18 meses de idade) quando usadas para tratamento de SA<sup>59</sup>, mas a metadona está associada a hospitalização mais curta<sup>60</sup>.

No entanto, a escolha do opioide para o tratamento da SAI requer mais estudos, de coorte e estudos controlados randomizados<sup>61,62</sup>.

## Prevenção

Tendo em vista a necessidade do manejo de sedação e analgesia nas UTIN, é recomendado o uso de avaliações objetivas, por meio de escalas pré-estabelecidas, entre elas: NIPS - *Neonatal Infant Pain Scales*; NFCS - *Neonatal Facial Coding System*; N-PASS - *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale*. O uso das escalas assim como de protocolos de retirada e desmame gradual de medicações, otimiza o tratamento farmacológico e não farmacológico, evitando ou minimizando a ocorrência da SAI<sup>7,31</sup>.

O reconhecimento, avaliação e manejo da dor, assim como da SAI ainda estão relacionados à prática individual, e a existência de protocolos e sistematização de condutas na avaliação e no tratamento parecem minimizar a SAI<sup>63</sup>.

Outra forma de prevenir a SAI é fazer o desmame gradual das medicações em uso, de acordo com o protocolo utilizado na instituição, visando reduzir os efeitos colaterais causados por sua descontinuação, bem como a incidência de abstinência sintomática<sup>64</sup>. A regressão gradual está indicada em todo RN que esteja recebendo opioide contínuo por mais de três dias consecutivos<sup>31</sup>.

## Justificativa e pergunta

Considerando o aumento do uso de analgesia com opioides em UTIN e consequentemente o aumento da probabilidade de SAI, associado a escassez de dados na literatura sobre o quadro e a necessidade de se estabelecer um protocolo para diagnóstico e tratamento da SAI no serviço, este estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas: em RN internados na unidade de terapia intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, num período de 2 anos, qual a incidência do uso de opioide contínuo e qual o perfil desse RN? A SAI foi frequente nesse grupo de pacientes?

A hipótese do estudo era que o uso de opioide contínuo no serviço era baixo, a maioria dos RN que utilizaram opioide eram pacientes cirúrgicos, e que a SAI foi frequente nessa população.

## Objetivos:

### **Geral:**

- Determinar a incidência do uso contínuo de opioides e da síndrome de abstinência iatrogênica em RN internados na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, no período de 2 anos.

### **Específico:**

- Descrever o perfil dos RN que utilizaram opioide contínuo e dos que desenvolveram a SAI.
- Identificar qual o critério diagnóstico utilizado para definição da SAI.
- Elaborar um protocolo de diagnóstico e tratamento da SAI para o serviço.

## Métodos

### **Tipo de estudo, local, período e considerações éticas**

Foi realizado um estudo longitudinal, retrospectivo, na UTIN do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, com dados coletados em um período de 2 anos, entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016. O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética da Instituição (Anexo 1 - CAAE 34380820.8.0000.5411).

A UTIN possui 17 leitos credenciados, é considerada centro terciário, de referência para assistência a RN de alto risco de regiões pertencentes ao Departamento Regional de Saúde VI do Estado de São Paulo, e atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde.

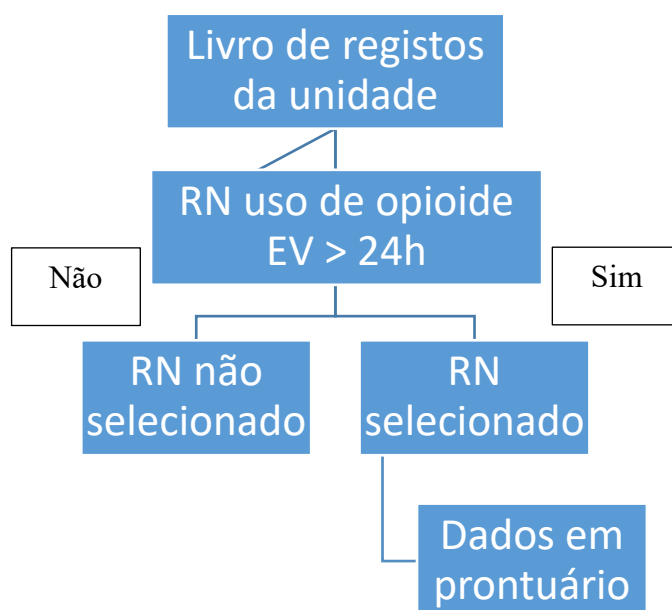
### **Critérios de seleção**

Os RN foram selecionados a partir do livro de registros da unidade, que contém informações sobre a internação de todos os pacientes admitidos na UTIN. O livro é preenchido diariamente por médicos da equipe, com as informações mais relevantes sobre o paciente, incluindo medicações de uso contínuo como drogas vasoativas e sedoanalgesicas. A partir da identificação do uso de analgesia ou de situações cirúrgicas ou ainda de procedimentos invasivos dolorosos, a pesquisadora selecionou o paciente e buscou as informações no prontuário eletrônico. As evoluções e prescrições diárias foram checadas a fim de buscar dados que confirmassem o uso dos opioides.

### Critérios de inclusão e exclusão

A partir da seleção realizada, foram incluídos todos os RN internados na UTIN que receberam opioides endovenoso de forma contínua por ao menos 24 horas, independente de peso de nascimento, idade gestacional e local de nascimento. Conforme demonstrado em fluxograma abaixo (figura 1)

Figura 1: fluxograma critérios inclusão



### Tamanho amostral

Foram incluídos todos os pacientes que preencherem os critérios no período, totalizando 39 RN.

### Variáveis do estudo

Maternas: idade, realização de pré-natal, comorbidades (hipertensão, diabetes), trabalho de parto prematuro, uso de medicamentos como opioides e uso de drogas, lícitas e ilícitas.

Do parto: tipo de parto, idade gestacional (melhor estimativa obstétrica), sexo, peso de nascimento em gramas, Apgar de 1º minuto ( $\leq 3$ ) e 5º minuto ( $< 7$ ), presença de malformações congênitas.

Do recém-nascido: realização de procedimentos invasivos como intubação e ventilação mecânica, cateter venoso central, diálise peritoneal, dreno de tórax, procedimentos cirúrgicos (cirurgias cardíacas, torácicas, do trato gastrointestinal ou do sistema nervoso central) e óbito durante a internação.

Analgesia: indicação do analgésico contínuo, tipo de droga (morfina, fentanil), tempo em dias de administração, se houve necessidade de aumento da dose, se houve desmame ou se a retirada foi abrupta, outras drogas sedoanalgésicas utilizadas concomitante, de uso contínuo ou não.

Desfecho: SAI - síndrome de abstinência iatrogênica, que habitualmente é definida pela presença de sinais ou sintomas relacionados à interrupção abrupta ou desmame de forma inadvertida do opioide de uso contínuo (taquicardia, agitação, sudorese, náusea, vômitos, diarreia, distúrbios do sono); ou definida por escalas como a de Finnegan ou de WAT-1. Foram considerados os diagnósticos de SAI obtidos na no livro de registros da unidade e posteriormente buscado no prontuário eletrônico os critérios utilizados para esse diagnóstico.

### **Rotina da Unidade no período de 2015-2016:**

A Unidade Neonatal do HC FMB UNESP no período do estudo, utilizava um protocolo de dor que orientava o uso da escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) e do NFCS (*Neonatal Facial Coding System*), quadros 4 e 5 respectivamente, para avaliação da dor. O tratamento não farmacológico e com anti-inflamatórios não hormonais (paracetamol) destinava-se a dor leve enquanto os opioides (tramadol, morfina, fentanil) à dor moderada e intensa.

Quadro 4: Escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) para avaliação da dor (dor  $\geq 4$ )

Indicador	0 ponto	1 ponto	2 pontos
<b>Expressão facial</b>	Relaxada	Contraída	-
<b>Choro</b>	Ausente	Resmungos	Vigoroso
<b>Respiração</b>	Regular	Diferente do basal	-
<b>Braços</b>	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
<b>Pernas</b>	Relaxadas	Fletidas/estendidas	-
<b>Estado de alerta</b>	Dormindo e/ou calmo	Agitado e/ou irritado	-

Fonte: Rita de Cassia Balda e Ruth Guinsburg<sup>7</sup>.

Quadro 5: Escala NFCS (*Neonatal Facial Coding System*) para avaliação da dor (dor  $\geq 4$ )<sup>20</sup>

Movimento facial	0 ponto	1 ponto
<b>Fronte saliente</b>	Ausente	Presente
<b>Fenda palpebral estreitada</b>	Ausente	Presente
<b>Sulco nasolabial aprofundado</b>	Ausente	Presente
<b>Boca aberta</b>	Ausente	Presente
<b>Boca estirada (horizontal ou vertical)</b>	Ausente	Presente
<b>Língua tensa</b>	Ausente	Presente
<b>Protusão da língua</b>	Ausente	Presente
<b>Tremor de queixo</b>	Ausente	Presente

Fonte: adaptado Rita de Cassia Balda e Ruth Guinsburg<sup>7</sup>.

No período do estudo não havia um protocolo específico de desmame das medicações utilizadas para sedação e analgesia e nem para a SA. O protocolo de sedoanalgesia foi atualizado em dezembro de 2019, entretanto até o momento a Unidade não dispõe de protocolo específico para diagnóstico e tratamento da SAI.

### Coleta e tabulação de dados

Os RN foram selecionados a partir do banco de dados da Unidade Neonatal que é o livro de registros de internação e óbitos, com posterior checagem do uso

contínuo de opioides por mais de 24 horas e coleta de dados no prontuário eletrônico dos pacientes. Os dados foram tabulados em planilha Excel para análise.

### **Análise estatística**

A análise descritiva foi realizada com cálculo de média e desvio padrão, mediana e percentis e cálculo de proporções. Foram utilizadas tabelas de frequência e de associação. As variáveis foram comparadas entre si por testes paramétricos e não paramétricos, com significância estatística em 5%.

## Resultados:

Entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016 foram admitidos na UTI 620 RN. Destes, 39 (6,3%) utilizaram opioides contínuo por ao menos 24 horas, sendo 38 deles fentanil e 2 morfina (um deles utilizou morfina e fentanil). Dentre os 39 RN, 4 (10,2%) desenvolveram SAI (Figura 1). Não encontramos no prontuário dos pacientes nenhuma descrição dos critérios utilizados para diagnóstico de SAI, seja escalas ou sintomatologia.

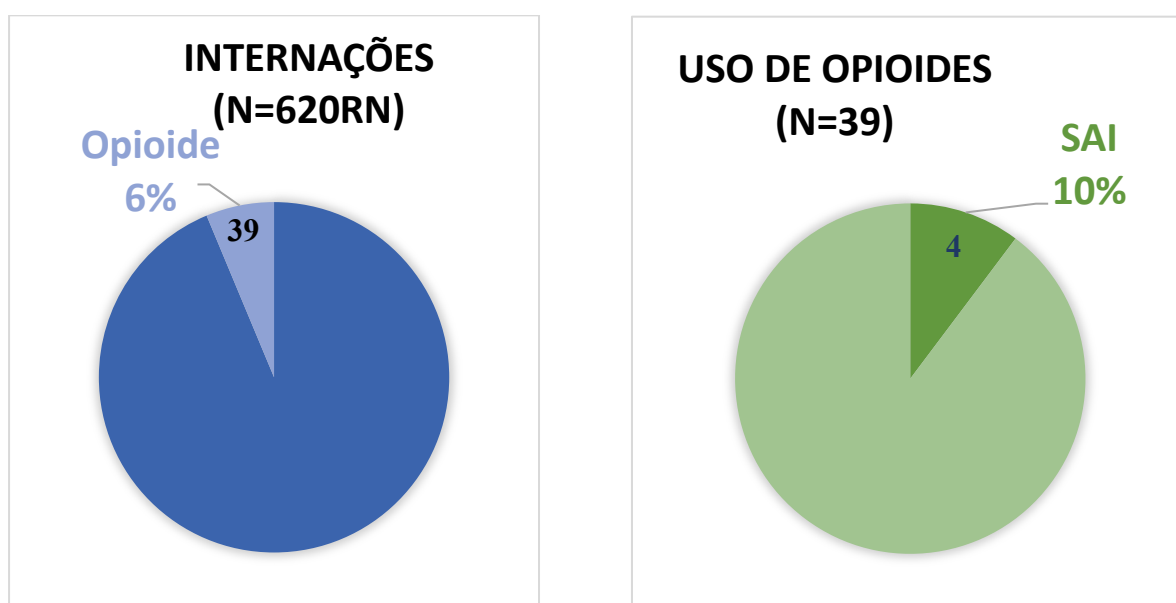


Figura 1. Uso de opioides por infusão contínua e Síndrome de Abstinência latrogênica em RN admitidos na UTI entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016.

As tabelas 1 e 2 mostram os dados maternos e do parto dos RN que utilizaram opioide contínuo por mais de 24 horas. O uso de drogas ilícitas foi inferior a 10% e em nenhum desses casos o RN desenvolveu síndrome de abstinência. Mais de 50% dos RN eram prematuros, de baixo peso ao nascer e portadores de malformações congênitas, com destaque para as malformações do trato gastrointestinal.

Tabela 1. Dados maternos dos 39 RN que utilizaram opioides contínuo.

<b>Variáveis maternas</b>	<b>Uso opioides contínuo (N = 39)</b>
<b>Idade em anos (média ± dp)</b>	25,4 ± 7,3
<b>Pré-natal (%)</b>	24 (61,5)
<b>Hipertensão arterial (%)</b>	9 (23)
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	5 (12,8)
<b>TPP (%)</b>	19 (48,7)
<b>Tabagismo (%)</b>	6 (17)
<b>Etilismo (%)</b>	2 (6)
<b>Maconha (%)</b>	2 (5,1)
<b>Crack (%)</b>	3 (7,6)

Dp: desvio padrão; TPP: trabalho de parto prematuro

Tabela 2. Dados do parto dos 39 RN que utilizaram opioides contínuo.

<b>Variáveis do parto</b>	<b>Uso opioides contínuo (N = 39)</b>
<b>Parto cesárea (%)</b>	26 (66,6)
<b>Idade gestacional</b>	
<b>≥ 37 sem (%)</b>	17 (43,5)
<b>34-36 sem 6 dias (%)</b>	7 (18)
<b>32-33 sem 6 dias (%)</b>	2 (5,2)
<b>29-31 sem 6 dias (%)</b>	7 (18)
<b>≤28 sem 6 dias (%)</b>	6 (15,3)
<b>Sexo masculino (%)</b>	23 (58,9)
<b>Peso nascimento (%)</b>	
<b>&gt;2500</b>	18 (46,1)
<b>2500 - 1500g</b>	10 (25,6)
<b>≤1500g</b>	11 (28,2)
<b>Apgar 1° min ≤ 3 (%)</b>	9 (23)
<b>Apgar 5° min &lt; 7 (%)</b>	14 (35,9)
<b>Malformações congênitas (%)</b>	21 (53,8)

Sem: semanas; min: minuto

Os procedimentos mais frequentemente realizados nos 39 RN que receberam infusão contínua de opioides são mostrados na tabela 3, com destaque para os procedimentos cirúrgicos que ocorreram em mais de 50% dos casos.

Tabela 3. Procedimentos realizados nos 39 RN que utilizaram opioides contínuo.

<b>Procedimentos realizados</b>	<b>Uso opioides contínuo (N = 39)</b>
<b>Ventilação mecânica (%)</b>	39 (100)
<b>Cateter umbilical venoso (%)</b>	20 (51,2)
<b>Cateter percutâneo (%)</b>	25 (64,1)
<b>Dissecção venosa (%)</b>	7 (20)
<b>Diálise peritoneal (%)</b>	4 (10,2)
<b>Dreno tórax (%)</b>	2 (5,1)
<b>Cirurgias (%)</b>	22 (56,4)

A SAI ocorreu em 4 pacientes perfazendo 10% do total de RN que utilizaram opioides contínuo, sendo 3 deles fentanil e um morfina (quadro 6). Entre os pacientes que apresentaram SAI a média de peso de nascimento e idade gestacional foram de  $2390 \pm 1200\text{g}$  e  $34 \text{ sem} \pm 6,7 \text{ sem}$ , respectivamente; um deles apresentou exposição antenatal ao crack, mas não desenvolveu abstinência à ele. Em 50% dos pacientes o uso de opioide contínuo foi por pós-operatório, um deles por ventilação mecânica de alta frequência e outro por estado de mal convulsivo/ventilação mecânica. Todos os 4 RN receberam midazolam por mais de uma semana, metade deles foram tratados com metadona; e nenhum deles fez uso de lorazepam; o tratamento da SAI teve duração média de 21,5 dias.

Quadro 6. Características dos RN com SAI (n=4).

<b>Variáveis</b>	<b>RN 1</b>	<b>RN 2</b>	<b>RN 3</b>	<b>RN 4</b>
<b>Idade gestacional (sem)</b>	24+3	37	39+2	36+3
<b>Peso (gramas)</b>	640	2645	3350	2930
<b>Sexo</b>	Fem	Masc	Masc	Fem
<b>Parto cesárea</b>	Não	Não	Não	Sim
<b>Realização de pré-natal</b>	Não	Sim	Não	Não
<b>Malformações congênitas</b>	Não	Não	Não	Sim
<b>Apgar 1º minuto</b>	SI	9	5	3
<b>Apgar 5º minuto</b>	SI	9	7	6
<b>Reanimação sala de parto</b>	Não	Não	Sim	Sim
<b>Ventilação mecânica</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Acesso venoso central</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Procedimentos cirúrgicos</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>Drenagem tórax</b>	Sim	Não	Não	Não
<b>Diálise peritoneal</b>	Sim	Não	Não	Não
<b>Ventilação de alta frequência</b>	Não	Não	Sim	Não
<b>Estado de mal convulsivo</b>	Não	Sim	Não	Não
<b>Opioide utilizado</b>	Morfina	Fentanil	Fentanil	Fentanil
<b>Midazolam contínuo &gt; 1 sem</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Tratamento metadona</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>Tempo de tratamento SAI (dias)</b>	13	Não	Não	30
<b>Óbito durante internação</b>	Não	Não	Não	Não

SAI: síndrome de abstinência iatrogênica; Sem: semanas; SI: sem informação; Fem: feminino; Mas: masculino;

A indicação mais frequente do uso de opioides contínuo foi a analgesia em procedimentos cirúrgicos correspondendo a 50% do grupo com abstinência e 58% do grupo sem abstinência, conforme mostra a figura 2.

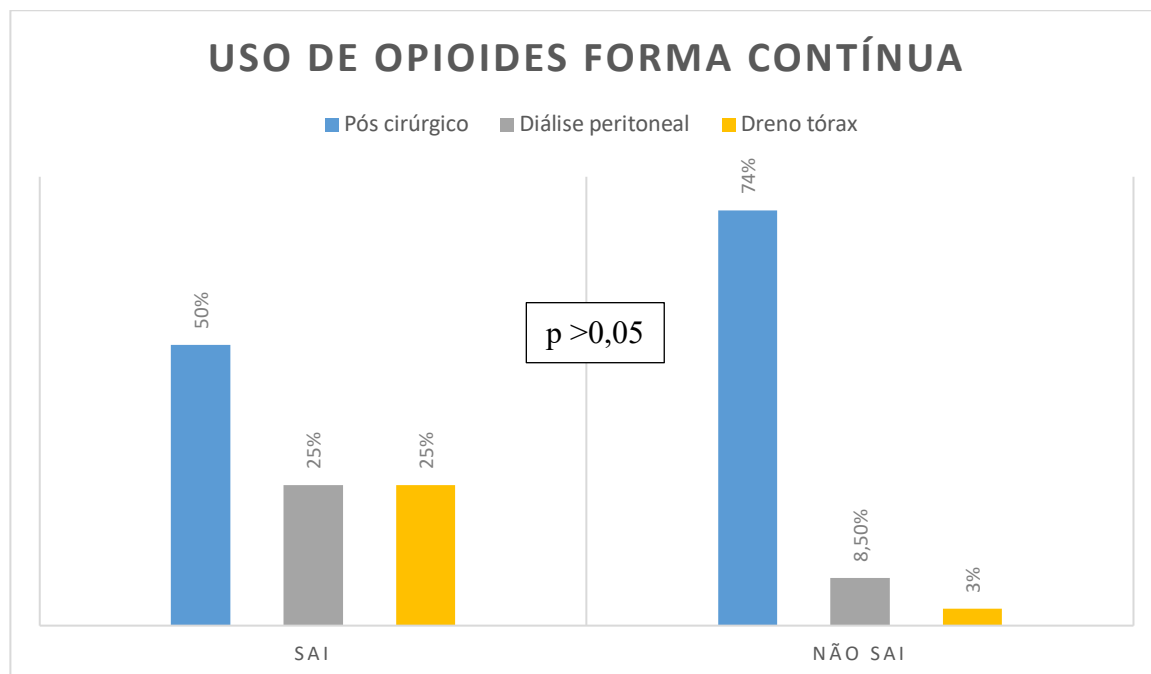


Figura 2. Indicações do uso de opioides contínuo no grupo com e sem SAI (SAI: síndrome de abstinência iatrogênica).

As medicações mais utilizadas para sedoanalgesia são mostradas na figura 3. Embora sem diferença significativa em função do pequeno tamanho amostral, observa-se que o grupo com SAI utilizou outras drogas de uso contínuo com mais frequência, como o midazolam e o dexmedetomidina.

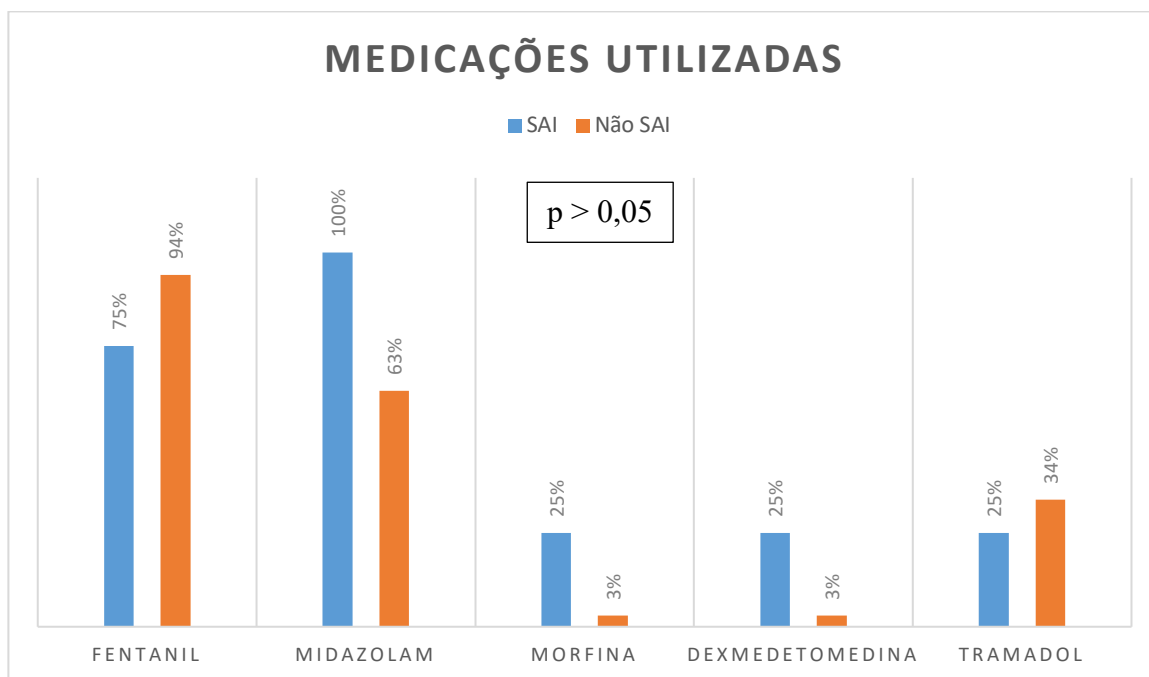


Figura 3. Uso de drogas sedoanalgesicas nos RN com e sem síndrome de abstinência iatrogênica (SAI).

(SAI: síndrome de abstinência iatrogênica).

A forma de administração das principais drogas de uso contínuo, fentanil e o midazolam está representada nas tabelas 4 e 5. Em mais de 50% dos casos, o fentanil foi utilizado por mais de uma semana com necessidade de aumento da dose. Na comparação entre os grupos com e sem SAI, chama a atenção que na maioria dos casos abstinentes o uso do fentanil foi prolongado, com necessidade de aumento da dose e tempo de retirada não gradual, além da associação de uso com midazolam e também da dexmedetomidina.

Tabela 4. Formas de administração das medicações sedoanalgésicas de uso contínuo.

	<b>FENTANIL</b> (n=38)	<b>MIDAZOLAM</b> (n=26)
<b>Tempo</b>		
< 1 semana (%)	16 (42)	12 (46)
≥ 1 semana (%)	22 (58)	14 (54)
<b>Dose inicial</b>		
0,5-1,0µg/Kg/h (%)	18 (47)	
> 1,0µg/Kg/h (%)	20 (53)	
<b>Aumento de dose</b>		
Sim (%)	25 (66)	13 (50)
Não (%)	13 (34)	13 (50)
<b>Tempo de retirada</b>		
1 a 3 dias (%)	22 (58)	17 (65)
3 a 5 dias (%)	9 (23)	5 (20)
≥ 5 dias (%)	7 (19)	4 (16)

Tabela 5. Formas de administração das medicações sedoanalgésicas de uso contínuo nos grupos com e sem SAI.

	<b>FENTANIL</b>			<b>MIDAZOLAM</b>		
	SAI N = 3	Sem SAI N = 35	p*	SAI N = 4	Sem SAI N = 22	p*
<b>Tempo</b>						
< 1 semana (%)	0 (0)	16 (46)	0,249	0 (0)	13 (59)	0,096
≥ 1 semana (%)	3 (100)	19 (54)		4 (100)	9 (41)	
<b>Dose inicial</b>						
0,5-1,0µg/Kg/h (%)	1 (33)	17 (49)	1,000			
> 1,0µg/Kg/h (%)	2 (67)	18 (51)				
<b>Aumento de dose</b>						
Sim (%)	3 (100)	22 (63)	0,538	4 (100)	9 (41)	0,096
Não (%)	0 (0)	13 (37)		0 (0)	13 (59)	
<b>Tempo de retirada</b>						
1 a 3 dias (%)	1 (33)	21 (60)	0,650**	0	16 (73)	0,005**
3 a 5 dias (%)	1 (33)	8 (23)		1 (25)	4 (18)	
≥ 5 dias (%)	1 (33)	6 (17)		3 (75)	2 (9)	

\*Teste exato de Fisher \*\*Teste qui-quadrado  
(SAI: síndrome de abstinência iatrogênica).

O tempo em dias de uso variou de acordo com a medicação e o grupo estudado, com e sem abstinência, respectivamente (figura 4).

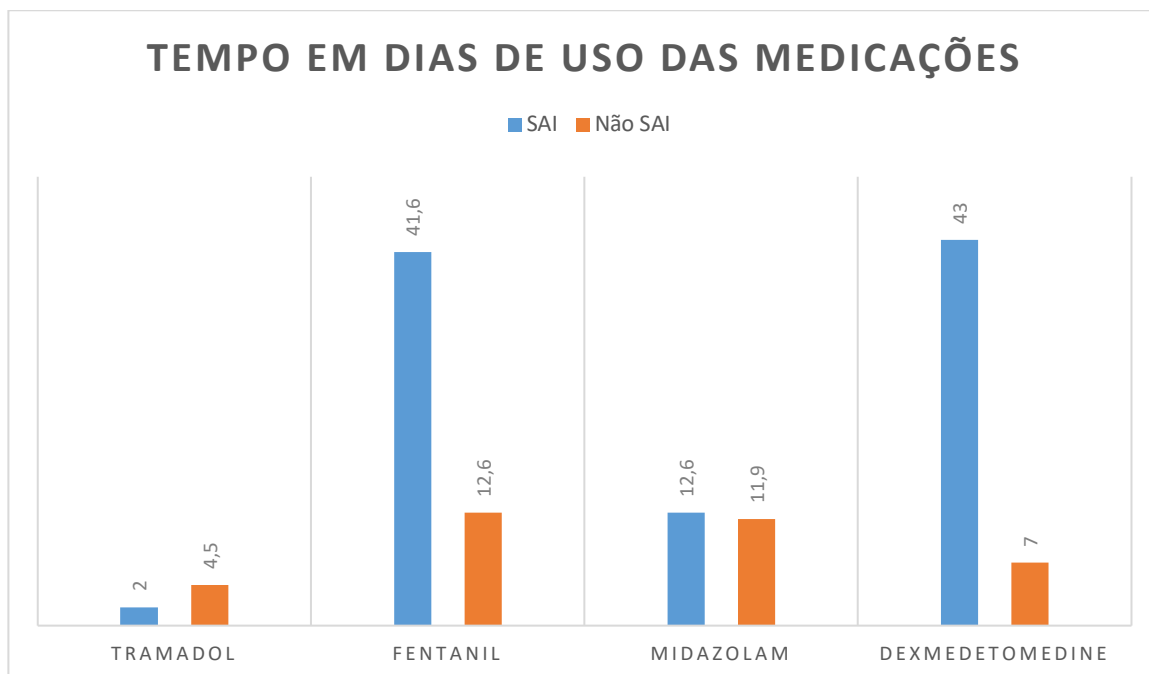


Figura 4: Tempo em dias do uso de medicações sedoanalgésicas nos grupos de RN com e sem abstinência iatrogênica (SAI).

(SAI: síndrome de abstinência iatrogênica).

## Discussão:

A dor costuma ser a queixa mais comum de pacientes que procuram serviço médico. Entretanto a preocupação com a dor em RN é relativamente recente, pois até os anos 80 acreditava-se que eles não sentiam dor. Felizmente, nas última décadas a dor passou a ser uma preocupação cada vez mais presente em UTIN de todo mundo. Atualmente sabe-se que independente da idade gestacional, o RN apresenta condições anatômicas, neuroquímicas e funcionais para sentir dor<sup>7</sup>. O seu manejo requer consideração especial, porque o conhecimento dos aspectos fisiopatológicos envolvidos, especialmente neurofisiológicos vem aumentando a cada dia. Em neonatologia, existe uma linha muito tênue entre a droga, a dose necessária para o alívio da dor e os seus efeitos adversos. Recém-nascidos não são crianças pequenas, e existem variações anatômicas e fisiológicas únicas que afetam as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas das drogas e que precisam ser consideradas na escolha da droga, dose e tempo de exposição<sup>65</sup>.

O reconhecimento, avaliação e tratamento da dor são obrigatórios na rotina hospitalar, tanto que a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* padroniza a avaliação da dor como quinto sinal vital e a avaliação, intervenção e reavaliação da dor tem se tornado prioritárias no processo de qualificação hospitalar<sup>66</sup>. Mesmo com essa recomendação e com o avanço na avaliação e tratamento da dor em UTIN ainda há muito que se melhorar.

O estudo de coorte EUROPAIN com dados coletados entre 2013-14 de mais de 6 mil RN de 18 países, alertou para a grande variabilidade (0 a 100%) do uso de sedoanalgesia entre as UTIN e os diversos países participantes<sup>37</sup>. Dados de 30 UTIN italianas que participaram dessa coorte também foram publicados separadamente mostrando ampla variação desse uso, de 5,3% a 100% entre os centros<sup>67</sup>.

No Brasil não se tem muitos trabalhos abordando a sedoanalgesia no período neonatal. Mas desde o início da década de 2000, a preocupação em se difundir conhecimentos sobre a dor e a prática da sedoanalgesia vem ganhando destaque. Em 2001, uma coorte nacional multicêntrica em 4 UTIN de hospitais públicos universitários, avaliou a rotina de prescrição de analgésicos para alívio da dor em RN submetidos a procedimentos dolorosos durante 1 mês. Do total de 91 RN internados, 25% deles receberam alguma analgesia sistêmica, apenas 9 dos 17 RN submetidos à cirurgia receberam analgésicos no pós-operatório. O analgésico de escolha foi o fentanil em 93% dos casos. A chance de o RN receber analgesia aumentou em quase 7 vezes quando estava em ventilação mecânica e em 5 vezes na presença do dreno de tórax. O estudo foi um dos pioneiros em alertar sobre a necessidade de se capacitar os profissionais de saúde na avaliação e tratamento da dor no período neonatal<sup>68</sup>.

Mais de uma década após esse estudo, o mesmo grupo avaliou como estavam as práticas clínicas nessas mesmas 4 UTIN, fazendo a comparação do uso de analgesia nos procedimentos dolorosos e a percepção que os neonatologistas tinham sobre o uso de analgésicos nesses procedimentos, utilizando uma escala analógica visual. Os resultados foram comparados em 3 períodos: 2001, 2006 e 2011. Para punção lombar 12% (2001), 43% (2006) e 36% (2011) dos RN receberam analgésicos e a percepção de dor dos neonatologistas nos períodos ficou entre 40-50%. Para intubação, 30% receberam analgésicos e a percepção de dor foi registrada em 5% (2001), 55% (2006) e 73% (2011). Para ventilação mecânica o uso de analgésico foi de 45% (2001), 64% (2006) e 48% (2011) e a percepção de dor foi de 56% (2001), 57% (2006) e 26% (2011). Nos primeiros 3 dias de pós-operatório 37% (2001), 78% (2006) e 89% (2011) dos RN receberam analgésicos e mais de 90% dos neonatologistas registraram percepção de dor para grandes cirurgias. Apesar da percepção de dor pelos neonatologistas, existe uma lacuna entre o que se acha e o que se pratica, e isso não mudou nos 10 anos do estudo, o que reforça a importância

desse tema na neonatologia e a necessidade de incorporação da avaliação e tratamento da dor nas práticas diárias<sup>69</sup>.

Na presente pesquisa, optou-se por avaliar o uso do opioide administrado de forma contínua, por mais de 24 horas. O percentual de uso de 6,3% foi semelhante aos dados da coorte EUROPAIN que foi de 5% quando administrados sedoanalgésicos contínuo, com a ressalva que nessa coorte o percentual aumentou para 16% quando se considerou também o uso em bolus<sup>37</sup>, condição essa não avaliada na pesquisa atual. Na coorte italiana, o uso contínuo ocorreu em percentual maior, de 22,8%, e em ambas as formas de administração (bolus ou contínuo) chegou a 41%<sup>67</sup>. Há que se considerar que esses dados levam em conta não somente o uso de opioides, mas também de sedativos, o que pode ter contribuído para esses percentuais mais altos. Mesmo assim, a variação é grande entre as UTIN e entre os diversos países, ou seja, não é uma prática uniforme de assistência. Da mesma forma que na coorte EUROPAIN<sup>37</sup> e na italiana<sup>67</sup>, nesse estudo o fentanil foi o opioide mais utilizado nessa forma de administração, sendo o uso da morfina pontual no serviço.

Embora não tenha sido objeto dessa pesquisa, observou-se que 16% desses RN foram expostos ao cigarro, 6% ao álcool e 7,6% ao crack, mas nenhum deles recebeu o diagnóstico de síndrome de abstinência por exposição intraútero. O uso de drogas lícitas e ilícitas varia de acordo com as regiões e com os países. Nos Estados Unidos a incidência de usuárias de crack entre 15-44 anos foi de 4,5%, mas chegou a 15,8% quando se avaliou o subgrupo entre 15-17 anos<sup>70</sup>. No Brasil, os registros são escassos, mas em Maringá - PR, a prevalência do uso de drogas em gestantes entrevistadas foi de 6% para o álcool, 9% para cigarro e 0,5% para crack<sup>71</sup>. Em Botucatu entre os anos de 2018-2020, 38 de 4704 RN avaliados foram expostos ao crack antenatal perfazendo um total de 0,8%<sup>72</sup>.

Um dado interessante mostrado foi que entre os RN que usaram opioides contínuo mais da metade eram prematuros e de baixo peso ao nascer, compatível também com a coorte EUROPAIN onde a média de idade gestacional e peso de nascimento foi de 35 semanas e 2380g respectivamente<sup>37</sup>. As malformações foram frequentes, em mais de 50% dos casos, principalmente as de trato gastrointestinal. A maioria delas necessitou de cirurgia, contribuindo para que 56% da amostra fosse submetida a esse procedimento. Procedimentos cirúrgicos, drenagem de tórax e a diálise peritoneal englobaram mais de 2/3 dos casos de uso contínuo de opioide. Esses procedimentos implicam em dor mais intensa e persistente, e estão em acordo com as recomendações da Academia Americana de Pediatria<sup>17</sup> restando em torno de 30% sem definição clara do motivo da analgesia contínua. Observou-se que 100% dos RN foram submetidos a ventilação mecânica, mas com outras justificativas para o uso contínuo de opioides que não a ventilação mecânica. Até o momento com os dados disponíveis na literatura, não se justifica o uso contínuo de sedoanalgesia em RN ventilado mecanicamente<sup>25</sup>, pelo contrário, o uso de sedoanalgesia pode prolongar o tempo de ventilação mecânica além de não se saber ao certo os efeitos sobre o cérebro em curto e longo prazo<sup>17,51</sup>

Mesmo assim, em estudos sobre o uso de analgésicos contínuo ou em bolus em RN em ventilação mecânica, os dados são alarmantes. Na coorte europeia, dos 2142 RN em ventilação mecânica, 82% deles receberam algum analgésico, e no Brasil no estudo transversal dos hospitais universitários em 3 períodos distintos, mostrou que dentre os RN ventilados 45% receberam analgésicos em 2001, 64% em 2006 e 48% em 2011<sup>69</sup>. A revisão da Cochrane 2021 não mostrou evidências suficientes para se recomendar o uso de rotina de opioides em RN em ventilação mecânica<sup>25</sup>.

Quanto aos pacientes cirúrgicos, os opioides intravenosos, como fentanil ou morfina, em bolus ou infusão contínua, continuam sendo a modalidade mais comum para o tratamento da dor no pós-operatório<sup>65</sup>. Nesse estudo a morfina contínua foi

utilizada em apenas dois casos, um dos pacientes apresentava cardiopatia congênita, o outro não tinha descrição a indicação do seu uso, mas já havia recebido também fentanil contínuo. Em todos os demais, o fentanil foi a droga de escolha.

O fentanil, agonista seletivo do receptor  $\mu$ , é quase 100 vezes mais potente que a morfina. Seu início de ação é rápido, a duração é curta em função da alta solubilidade lipídica e está associado com maior estabilidade hemodinâmica. Por isso tem sido preferível para RN criticamente enfermos e com instabilidade clínica. Entretanto pode estar associado a rápido desenvolvimento de tolerância e rigidez de caixa torácica. Todos os metabólitos do fentanil são inativos e uma pequena quantidade é eliminada pelos rins. O seu clearance pode ser prejudicado pela redução do fluxo sanguíneo hepático após cirurgias abdominais. O fentanil tem se mostrado efetivo em prematuros para melhorar a resposta ao estresse cirúrgico e melhorar o prognóstico pós-operatório. Um grande ensaio clínico randomizado mostrou que o fentanil foi superior a morfina para analgesia em curto prazo em RN<sup>73</sup>.

Outro dado chamativo nesse estudo foi o percentual alto de associação de opioide com benzodiazepínico, o midazolam, superior a 60%, e chegando a 100% (4/4RN) no grupo abstínente, o que é bastante preocupante, tendo em vista que a maioria dos RN eram prematuros e de baixo peso.

Os benzodiazepínicos são uma classe de fármacos utilizado com ação sedativa, não analgésica e podem levar a depressão respiratória, hipotensão e excitação paradoxal, efeitos esses que podem ser potencializados pelo uso de opioides<sup>74,75</sup>. O midazolam, é um benzodiazepínico com atividade sedativa hipnótica com início de ação rápida, podendo causar amnésia<sup>76</sup>. Nos RN gravemente doentes, o clearance pode estar diminuído e a eliminação prolongada. Além disso, seu uso pode levar a dependência se utilizado de forma contínua por mais de 48-72 horas<sup>77</sup>. Em prematuros, apesar da literatura escassa, estudos demonstram que a infusão contínua está associada a efeitos adversos graves, como redução do fluxo

para artéria cerebral média com efeitos neurológicos transitórios como hipertonia, hipotonia, mioclonia e atividade epileptiforme ou permanentes como leucomalácia, hemorragia periintraventricular e até mesmo morte<sup>78,79,80</sup>. Dos 4 RN abstinentes, todos utilizaram midazolam por período prolongado. Fica muito difícil de definir precisamente se a abstinência foi ao opioide, ao benzodiazepínico ou a ambos, em parte porque a sintomatologia da abstinência é comum aos dois, incluindo os sintomas gastrointestinais<sup>51</sup> e porque o critério diagnóstico utilizado não foi encontrado. O fato é que esses dados levantam a preocupação sobre o uso dessa medicação não analgésica em prematuros e a importância de se rever o tema com toda a equipe assistencial.

Outra medicação utilizada em associação com o opioide contínuo foi a dexmedetomidina, em menor proporção, mas também preocupante pela falta de evidência clara do seu uso, especialmente em prematuros. A droga é um agonista lipofílico,  $\alpha 2$  adrenérgico seletivo, que apresenta ação sedativa, ansiolítica e analgésica<sup>81</sup>. Pode ser utilizado de forma isolada, ou em associação com outros analgésicos e sedativos, evitando doses adicionais de opioides e/ou benzodiazepínicos<sup>82</sup>. Estudo em crianças e lactentes sugere que o fármaco inibe a resposta endócrino-metabólica ao estresse e facilita a extubação em pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>82</sup>. No período neonatal, os estudos são escassos. Uma série de casos mostra que a droga é segura em curto prazo, reduzindo a necessidade de escalonar doses de opioides e benzodiazepínicos em uso concomitante, embora seja relatado bradicardia e hipotensão sistêmica, porém sem necessidade de intervenção terapêutica. Entretanto seu uso deve ser cauteloso, uma vez que ainda não se tem avaliação em médio e longo prazo<sup>83</sup>.

Um outro objetivo do estudo foi avaliar a síndrome de abstinência iatrogênica nos RN que utilizaram opioides contínuo. Não se encontrou relato de quais critérios foram utilizados para o diagnóstico de SAI, se foram critérios clínicos ou escalas,

sendo esse um resultado importante do, pois indica a falha no registro da informação. A UTIN do HC FMB UNESP é uma UTI pública, universitária e esse dado alerta para importância do tema sedoanalgesia e síndrome de abstinência, no rol de discussões obrigatórias com toda a equipe de médicos e enfermeiros, a necessidade do protocolo de abstinência e o cuidado que se deve ter com o registro das informações no prontuário do paciente, que é o documento oficial do paciente.

Isso se torna ainda mais relevante porque o reconhecimento da abstinência depende da avaliação clínica dos sintomas e do uso de ferramentas projetadas para determinar a necessidade de tratamento farmacológico ou não<sup>51</sup>.

Para diferenciar a síndrome de abstinência após uso neonatal de opioides da síndrome de abstinência à exposição de drogas e opioides ainda intraútero onde se encontra um grande número de artigos, a literatura tem utilizado o termo de síndrome de abstinência iatrogênica, essa ainda com literatura muito escassa e estudos muito heterogêneos<sup>84,85,86</sup>. Como já foi discutido anteriormente, o estudo da dor no período neonatal é relativamente recente, e isso é válido também para a SAI. O que se tem como certo é que a maior conscientização da necessidade de controle adequado da dor e sedação em RN criticamente doentes resultou em uso mais liberal de opioides e benzodiazepínicos, levando a um aumento da incidência de dependência química iatrogênica<sup>51</sup>.

Nessa casuística, 10% dos RN que utilizaram opioides contínuo tiveram o diagnóstico de SAI. Na coorte da EUROPAIN a incidência foi de 1% para o total de 6680 RN estudados, de 3% considerando apenas os 2142 RN em ventilação mecânica, menos de 1% entre os 1496RN em ventilação não invasiva e de 1% nos 3042RN em ventilação espontânea<sup>37</sup>. Quando se considerou a abstinência em RN que utilizaram opioides, a incidência aumentou para 4% no grupo em ventilação mecânica, para 4% naqueles em não invasiva e para 20% em ventilação

espontânea<sup>37</sup>. Quanto ao uso de medicamentos utilizados na síndrome de abstinência, observou-se que foram usadas drogas para tratamento ou para prevenção nesses 3 grupos, sendo: 7% para aqueles em ventilação mecânica, 9% para não invasiva e 23% para aqueles em espontânea. As drogas mais utilizadas para tratar ou prevenir a abstinência foram a morfina em 58% dos casos, clonidina em 26%, fenobarbital em 10%, metadona em 7%, lorazepan em 3%, diazepan em 3% e outras drogas em 18%, o que mostra claramente a falta de homogeneidade na condução dos casos entre as UTIs e entre os países da coorte<sup>37</sup>. Isso reforça a necessidade de mais estudos, e mostra que a SAI é um problema frequente, mas complexo. Os tratamentos são heterogêneos, e ainda não existe um padrão ouro sobre qual o melhor método diagnóstico e tratamento<sup>87</sup>.

Nesse estudo não foi possível calcular a dose acumulada de opioides, mas mais que a metade dos RN receberam fentanil por mais de uma semana, dois terços deles necessitaram de aumento da dose, sugerindo tolerância dos pacientes a medicação. O tempo de retirada foi menor que 5 dias em mais da metade dos casos, a despeito do tempo prolongado de uso, o que foi bastante preocupante. Todos esses fatores contribuem para a ocorrência da SAI. Comparando os RN que foram diagnosticados com SAI, todos eles utilizaram opioide contínuo por mais de uma semana com necessidade de aumento de dose, e dois terços deles já iniciaram com doses altas, superiores a 1µg/Kg/hora e tiveram um tempo de retirada curto, menor que 5 dias, condições essas que por si só já justificam a síndrome de abstinência.

Um dado que chama atenção é que no período do estudo, havia protocolo de sedoanalgesia no serviço, mas nitidamente percebe-se uma lacuna entre o que o protocolo orienta e o que se faz na prática diária. Também não se tem registro das pontuações da escala de dor no prontuário que pudessem justificar os aumentos das doses. Esses fatos mostram claramente que a sedoanalgesia é um problema

complexo na Unidade e deve ser colocado como tema prioritário na educação continuada das equipes médicas e de enfermagem.

A literatura é muito clara nesse alerta também. Existe muita variabilidade nas definições usadas para diagnóstico de SAI, falta de descrição da sintomatologia da síndrome em estudos clínicos, variabilidade individual nas condutas e ausência de diagnóstico apropriado em até 1/3 dos estudos, mesmo considerando adultos e crianças onde se tem mais pesquisas sobre o tema<sup>85,86</sup>.

Revisões sistemáticas de estudos clínicos sobre frequência, fatores de risco, estratégias para a prevenção e tratamento da SAI ao uso de opioides em pacientes críticos sejam eles RN, crianças ou adultos, mostram que, além da predisposição genética, a exposição a altas doses ou períodos prolongados de opioides predispõe à SAI<sup>85,86</sup>. Outro fator é a retirada da droga, que frequentemente torna-se um problema em RN criticamente doentes, em ventilação mecânica, que muitas vezes requerem sedação prolongada. A retirada inadequada pode levar a complicações como desconforto do paciente, internações prolongadas e até mesmo aumentar o risco de morte<sup>84</sup>.

A abstinência iatrogênica se desenvolve com a descontinuação abrupta ou inadvertida da medicação após apenas 72h de uso da droga, e o início dos sintomas ocorre mais rapidamente com opioides de ação curta como o fentanil. Já os sintomas de abstinência aos benzodiazepínicos podem ocorrer até mesmo após uma semana ou mais da retirada. O que se sabe até agora sobre a retirada de drogas em pediatria, deriva de pesquisas sobre exposição intrauterina de RN à drogas e de adultos viciados em opioides. Os sintomas de abstinência de opioides são semelhantes em RN e crianças, mas as crianças ventiladas criticamente costumam receber tanto opioide e benzodiazepínicos, e o uso concomitante desses medicamentos dificulta a diferenciação dos sintomas de abstinência de um ou de outro. Parece que ambas as drogas apresentam sintomas semelhantes incluindo os gastrointestinais, como

vômitos e diarreia, tornando a diferenciação entre eles ainda mais desafiadora<sup>37,84,88</sup>. Nesse estudo o uso do midazolam foi alto e ocorreu em 67% dos RN que utilizaram fentanil contínuo e dos 4 diagnosticados com SAI, todos estavam recebendo midazolam, o que torna o diagnóstico bastante complexo.

Estudos sugerem maiores taxas de sucesso quando a regressão do opioide é realizada de forma gradativa, associada a introdução de outro opioide da mesma classe, como no caso do uso de metadona para desmame de fentanil<sup>31</sup>. Nesse estudo, dentre os 4 RN diagnosticados com SAI, 2 deles utilizaram a metadona e os outros dois, medidas não farmacológicas.

Com a escassez de diretrizes para o manejo da abstinência iatrogênica, tanto o grupo de trabalho de analgesia e bloqueio neuromuscular do Reino Unido quanto a Academia Americana de Pediatria reconhecem a falta de evidências de alta qualidade para apoiar as recomendações e, até o momento ainda não há um regime ideal para o seu tratamento<sup>13,84,89</sup>.

Até o momento o tratamento da abstinência iatrogênica consiste na combinação de terapias não farmacológicas e farmacológicas. A metadona é o agente mais comumente utilizado para tratar a abstinência de opioides em RN tendo em vista sua disponibilidade via enteral, sua meia-vida longa, permitindo intervalos de doses estendidos. Há uma série de protocolos de desmame disponíveis, cada um com variações de dosagens, incrementos de desmame e duração diferentes de desmame<sup>84</sup>.

As consequências a longo prazo do uso de opioides continuam a gerar controvérsias, com algumas evidências de alterações anatômicas do cérebro, mas evidências clínicas animais e humanas conflitantes de impactos cognitivos ou comportamentais significativos em crianças em idade escolar<sup>51</sup>. Por isso o uso criterioso de medicamentos sedoanalgésicos, pelo menor tempo possível, com criteriosa retirada, associada ao uso de medidas não farmacológicas para prevenção

da dor e tratamento da dor leve, ainda são a melhor opção que se tem. É imperativo que o tema sedoanalgesia e síndrome de abstinência faça parte da rotina de discussões das unidades neonatais e que seja tema prioritário na busca da melhoria da qualidade da assistência.

## Limitações do estudo

Dentre as limitações do estudo estão o fato de ser retrospectivo com informações obtidas em livros de registros e no prontuário eletrônico, o pequeno tamanho amostral, a falta de informações e descrição de dados objetivos em prontuário eletrônico que incluem a falta de critério identificado tanto para o uso de opioides quanto para o diagnóstico de SAI. Outra limitação está no registro de mudanças de prescrição de forma manual sem alterar no sistema eletrônico e o número de resgastes de analgesia em bolus, que não foi possível determinar.

Entretanto essas limitações alertam para a necessidade de se colocar de forma prioritária o tema sedoanalgesia nas discussões e protocolos das equipes médicas e de enfermagem para melhoria da qualidade de assistência aos RN em UTIN, de chamar a atenção de outras unidades que vivenciam esse mesmo problema, que é complexo, multifatorial mas deve ser encarado como desafio por todos que prezam por melhoria da qualidade de assistência aos RN.

## Conclusões:

O uso de opióide contínuo intravenoso foi baixo, mas a síndrome de abstinência iatrogênica foi frequente entre esses recém-nascidos.

Recém-nascidos que utilizaram opióides por infusão contínua foram na sua maioria prematuros tardios, de baixo peso ao nascer, com malformações congênitas e submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Entre os recém-nascidos com síndrome de abstinência iatrogênica, metade deles foram submetidos a procedimentos que implicam em dor intensa como cirurgias e drenagens. Todos necessitaram de aumento de dose, e todos utilizaram midazolam concomitante. A retirada da droga foi não gradual em mais de 60% dos casos e 50% dos recém-nascidos receberam tratamento farmacológico com metadona.

Na maior parte dos casos, a indicação de sedoanalgesia não foi encontrada no prontuário eletrônico, assim como não foram encontrados critérios diagnósticos utilizados para síndrome de abstinência iatrogênica. Esse dado é preocupante, tendo em vista que o prontuário é um documento oficial do paciente, exigindo um registro criterioso e bem estabelecido.

Frente aos achados, o protocolo de sedoanalgesia foi revisto e foi elaborado um protocolo para condução da síndrome de abstinência iatrogênica com objetivo de melhorar a qualidade de assistência na unidade neonatal.

## Considerações finais

A dor deve ser entendida como quinto sinal vital e o seu reconhecimento, avaliação e tratamento farmacológico ou não, devem ser protocolados pelas equipes médica e de enfermagem das unidades neonatais. O protocolo deve conter claramente as formas de aumento e retirada das drogas, especialmente as de uso contínuo como no caso dos opioides, caso contrário, a ocorrência da síndrome de

abstinência iatrogênica pode ser cada vez mais frequente. A síndrome de abstinência pode levar a um conjunto complexo de sinais e sintomas, que médicos e enfermeiros devem avaliar regularmente nos pacientes durante a redução gradual da sedoanalgesia, e isso deve ser feito de forma protocolar e não apenas confiar em julgamentos individuais. Um algoritmo de tratamento farmacológico e de retirada gradual, o chamado desmame, pode contribuir com estratégias para prevenção e tratamento da síndrome, que não seja médico ou enfermagem dependente. É um problema complexo, para o qual não existe uma solução simples. É necessário desenvolver um algoritmo que seja de fácil acompanhamento para todos os profissionais de saúde, oferecendo uma abordagem segura e sistemática da sedoanalgesia em unidades neonatais.

## Referências

1. Booss J, Drake A, Kerns RD, Ryan B, Wasse L. Pain as the 5th vital sign. Geriatrics and Extended Care strategic healthcare group – National pain management coordinating committee. October 2000; 5:7.
2. RAJA, SN et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976-82.
3. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317:1321-9.
4. Andrews K, Fitzgerald M. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:696-703.
5. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJS, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 2007; 31:275-82.
6. Anand KJS. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology* 2007; 27, S4-S11
7. Balda RCX, Guinsburg R. Sociedade Brasileira de Pedatria. A linguagem da dor do recém-nascido. Acesso em 23/07/2022. Disponível: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/DocCient-Neonatal-Linguagem\\_da\\_Dor\\_atualizDEz18.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DocCient-Neonatal-Linguagem_da_Dor_atualizDEz18.pdf).
8. Anand KJS, Phil D, Carr MD. The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress and Analgesia in Newborns and Children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:795-822.
9. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo WA et al. Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther* 2005; 27:814-43.
10. Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen, RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1058-64.
11. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300:60-70.

12. Pillai Riddell RR, Stevens BJ, McKeever P, Gibbins S, Asztalos L, Katz J et al. Chronic pain in hospitalized infants: health professionals' perspectives. *J Pain* 2009; 10:1217-25.
13. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee,. *Pediatrics* 2006;118:2231–41.
14. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 2014; 75:584-7.
15. Kanwaljeet JS; Anand MBBS, DPhil, FAAP, FFCCM, FRCPCH. Prevention and treatment of neonatal pain. Uptodate, 2021. Acesso em 23/02/2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain/print?search=pain> in Infants&source=search\_result&selectedTitle=8~150&usage\_type=default&display\_rank=7
16. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Turcotte K, Uman LS, Horton RE et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(12):CD006275.
17. American Academy Pediatric, Committee on Fetus And Newborn and Section on Anaesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics* 2016; 137:e20154271.
18. Ferayorni A, Yniguez R, Bryson M, Bulloch B. Needle-free jet injection of lidocaine for local anesthesia during lumbar puncture: a randomized controlled trial. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:687-90.
19. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin Y, Holford NHG. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002; 96:1336-45.
20. Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999; 135:290-5.
21. Zenker M, Klinge J, Krüger C, Singer H, Scharf J. Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. *J Perinat Med* 1998; 26:231-4.
22. Gozzani JL. Opioids and antagonists. *Rev Bras Anesthesiol* 1994;44: 1:65-73

23. Hudak, M. L., Tan, R. C., Committee on Drugs; Committee on Fetus And Newborn; American Academy of Pediatrics. (2012). Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*, 129(2), e540–e560.
24. Taddio A Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 2002;29:493-509.
25. Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborns receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 17;3(3):CD013732.
26. Silva YP, Gomez RS, Maximo TA, Silva ACS. Sedation and analgesia in neonatology. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2007;575-87.
27. Zernikow B: Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain* 2007; 8: 187-297.
28. Katz R; Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. *Crit Car Med* 1993; 21: 995-1000.
29. Yaster M, Nichols DG. Pain management in the critically ill child. *Indian J Pediatr* 2011; 68: 749-69.
30. Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:285-92
31. Balda RCX, Guinsburg R. Evaluation and treatment of pain in the neonatal period. *Resid Pediatr* 2019; 9:43-52.
32. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag*. 2009;5:47-55.
33. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e547-61.
34. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141-58.
35. Patrick SW, Kaplan HC, Passarella M, Davis MM, Lorch AS. Variation in treatment of neonatal abstinence syndrome in US children's hospitals, 2004-2011. *J Perinatol* 2014;34:867-72.
36. Davie H, Gilbert R, Johnson K, et al. Neonatal drug withdrawal syndrome: cross-country comparison using hospital administrative data in England, the USA, Western Australia and Ontario, Canada. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F26-30.
37. Carbajal R; Eriksson, M; Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units

- (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:796-812.
38. Katz R, Kelly HW, HSi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22:763–67
  39. Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, Kelly, HW. Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother* 2003;37:473–7
  40. Lewis T, Erfe BL, Ezell T, Gaud E. Pharmacoepidemiology of opiate use in the neonatal ICU: Increasing cumulative doses and iatrogenic opiate withdrawal. *J Opioid Manag* 2015;11:305–12.
  41. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, Zaglia F, Rossetti E, Vitale F et al. & Network of Paediatric Intensive Care Unit Study Group (TIPNet). Withdrawal assessment tool-1 monitoring in PICU: A multicenter study on iatrogenic withdrawal syndrome. *Pediatric Crit Care Med* 2017;18: e86–e91.
  42. Zimmerman-Baer U, Notzli U, Rentsch K, Bucher HU. Finnegan neonatal abstinence scoring system: normal values for first 3 days and weeks 5–6 in non-addicted infants. *Addiction* 2010;105:524–52.
  43. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag* 2009; 5: 47–55.
  44. Pomar G E, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT et al. Simplification of the Finnegan neonatal abstinence scoring system: Retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open* 2017;7: e016176.
  45. Oji-Mmuo CN, Schaefer EW, Liao L, Kaiser JR, Sekhar DL. The possibility of early discharge for newborns being monitored for neonatal abstinence syndrome based on modified Finnegan score distributions. *Clin Pediatr (Phila)* 2019;58:641–46.
  46. Allocco E, Melker M, Rojas-Miguez F, Bradley C, Hahn KA, Wachman EM. Comparison of neonatal abstinence syndrome manifestations in preterm versus term opioid-exposed infants. *Adv Neonatal Care* 2016;16:329–36.
  47. Capino AC, Johnson PN, Williams PK, Anderson MP, Bedwell S, Miller JL. Pilot study comparing modified Finnegan scoring versus adjusted scoring system for infants with iatrogenic opioid abstinence syndrome after cardiothoracic surgery. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24:148–55.

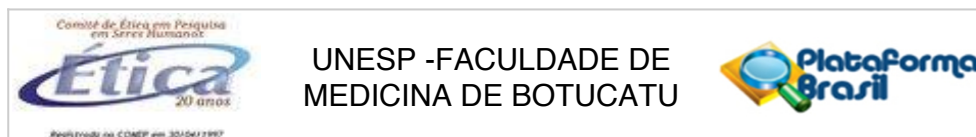
48. O'Grady MJ, Hopewell J, White MJ. Management of neonatal abstinence syndrome: A national survey and review of practice *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F249–52.
49. Schiff DM, Grossman MR. Beyond the Finnegan scoring system: Novel assessment and diagnostic techniques for the opioid- exposed infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24:115– 20.
50. Simpson W, Killoran C, Maranda L, Picarillo A, Bloch-Salisbury E. A quality improvement initiative to increase scoring consistency and accuracy of the Finnegan tool: challenges in obtaining reliable assessments of drug withdrawal in neonatal abstinence syndrome. *Adv Neonatal Care* 2018;18:70–8.
51. Isaac L, van den Hoogen NJ, Habib S. Maternal and iatrogenic neonatal opioid withdrawal syndrome: differences and similarities in recognitions, management, and consequences. *J Neurosci Res* 2022; 100:373–95.
52. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9: 573–80.
53. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MA. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain* 2012;153:142–18.
54. Bradi L, Gibson, Coe K, Bradshaw W. *Advances in Neonatal Care* 2010;19: 482-9.
55. Siu A, Robsindon CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:147-55.
56. Lacaze-Masmonteil T, O'Flaherty P. Managing infants born to mothers who have used opioids during pregnancy *Paediatr Child Health* 2018; 23::220-6.
57. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, Murthy K, Sousa J, Smith PB et al. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. *N Engl J Med* 2015;372:2118–26.
58. Zimmermann U, Rudin C, Duo A, Held L, Bucher HU, Swiss Neonatal Abstinence Syndrome Study Group. Treatment of opioid withdrawal in neonates with morphine, phenobarbital, or chlorpromazine: A randomized double-blind trial. *Eur J Pediatr* 2020; 179:141–9.
59. Czynski AJ, Davis JM, Dansereau LM, Engelhardt B, Marro P, Bogen DL et al. Neurodevelopmental outcomes of neonates randomized to morphine or

- methadone for treatment of neo- natal abstinence syndrome. *J Pediatr* 2020; 219:146–51.e141.
60. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Greenberg RG, Benjamin DK, Smith PB et al. Morphine vs methadone treatment for infants with neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr* 2018; 203:185–9.
61. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment or opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010; 6;(10):CD002059.
62. Slowiczek L, Hein DJ, Cochrane ZR, Gregory PJ. Morphine and methadone for neonatal abstinence syndrome: A systematic review. *Neonatal Netw* 2018; 37:365–71.
63. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, Koh J, Rodgers JW, Larson KA et al. Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2018;43:214-9.
64. Bichaff P, Setani KT, Motta EHG, Delgado AF, Carvalho WB, Luglio M. Opioids tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64:909-15.
65. Maitra S, Baidya DK, Khanna P, Ray BR, Panda SS, Bajpai M. Acute perioperative pain in neonates: An evidence-based review of neurophysiology and management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014;52:30-7
66. Morone NE, Weiner DK. Pain as the 5<sup>th</sup> vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther* 2013; 35: 1728–32.
67. Lago P, Frigo AC, Baraldi E, Pozzato R, Courtois E, Rambaud J et al. Sedation and analgesia practices at Italian neonatal intensive care units: results from the EUROPAIN study. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:26.
68. Prestes ACY, Guinsburg R, Balda RCX, Marba STM, Rugolo LMSS, Pachi PR, Bentlin MR. The frequency of pharmacological pain relief in university neonatal intensive care units. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:405-10.
69. Prestes AC, Balda RCX, Santos GM, Rugolo LM, Bentlin MR, Magalhães M, Pachi PR, Marba ST, Caldas JP, **Guinsburg R**. Painful procedures and analgesia in the NICU: what has changed in the medical perception and practice in a ten-year period? *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92:88-95
70. Wendell AD. Overview and epidemiology substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56:91-6.
71. Kassada DS, Marcon SS, Pagliarini MA, Rossi RM. Prevalence of drug abuse among pregnant women. *Acta Paul Enferm.* 2013; 26: 467-71.

72. Moukbel YC. Efeitos da exposição à cocaína ou crack sobre recém-nascidos de gestantes usuárias. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2021) [Dissertação de mestrado]
73. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *J Pediatr* 1999;134:144e50.
74. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH, Paul SM, Gordon NC, Levine JD. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997;71:25-9.
75. Charney DS, Mihic JS, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed, New York, Mc Graw-Hill, 2001:569-620.
76. Stoelting RK, Hiller SC. Benzodiazepines. In: Stoelting RK, Hiller SC Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;140-54.
77. Guinsburg R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *J Pediatr (RJ)*, 1999;75:149-160.
78. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 1:CD002052.
79. Harte GJ, Gray PH, Lee TC, Steer PA, Charles BG. Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health*, 1997;33:335-8.
80. Van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS. Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol. Ther* 1992;19:191-5.
81. Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: The new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30:441-51.
82. Sun Y, Ye H, XUA YM, Li Y, Yuan X, Wang X et al. Clinical efficacy of dexmedetomidine in the diminution of fentanyl dosage in pediatric cardiac surgery. *Minerva Pediatrics* 2017; 69:181-7.
83. Cravero J, Anderson B, Wolf A. Whither dexmedetomidine? *Pediatric Anesth* 2015; 25:868-70.
84. Cramton RE, Gruchala NE. Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes. *Curr Opin Pediatr*.2013;25:532-42.

85. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A et al. Frequency, risk factors and symptomatology of **iatrogenic withdrawal** from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *Clin Pharm Ther.* 2019;44:148-56.
86. Sneyers B, Duceppe MA, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, Gélinas C, Mehta S, Dagenais M, Williamson DR, Perreault MM Strategies for the Prevention and Treatment of **iatrogenic Withdrawal** from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates, Children and Adults: A Systematic Review of Clinical Studies. *Drugs* 2020;80:1211-33.
87. Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, Martínez-Isasi S, Navarro-Abal Y, Fernández-García D. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: *Syst Rev Med.* 2020;99:e18502.
88. Ista E, Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med* 2008; 36:2427–32.
89. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intens Care Med* 2006; 32:1125–36.

## ANEXO I



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Síndrome de abstinência em recém-nascidos expostos à opioides pós natal em UTI neonatal terciária

**Pesquisador:** Fernanda Ramires Cafeo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34380820.8.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Pediatria

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.190.632

#### Apresentação do Projeto:

A síndrome de abstinência (SA) neonatal pode ser definida como um conjunto de sinais e sintomas desenvolvidos pelos recém-nascidos (RN) após exposição à certas substâncias, que pode ter ocorrido intraútero ou pós-natal.

#### Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Determinar a incidência de SA nos RN admitidos na UTIN que usaram opioide contínuo e o perfil dos RN acometidos.

Específico:

- Identificar qual o critério diagnóstico utilizado para definição da SA e qual o tratamento utilizado.
- Elaborar um protocolo de diagnóstico e tratamento da SA para o serviço.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será realizado um estudo longitudinal, retrospectivo, na UTIN do Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, com dados coletados num período de 5 anos, entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019.

Variáveis

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP **Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE  
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.190.632

**Dados maternos:**

Serão obtidas informações sobre: idade materna, realização de pré-natal, comorbidades (hipertensão, diabetes), rotura prematura de membranas

18horas, presença de corioamnionite, trabalho de parto prematuro, uso de medicamentos como opioides e uso de drogas, lícitas e ilícitas.

**Avaliação do RN:**

Dados do parto: tipo de parto, idade gestacional (melhor estimativa obstétrica), sexo, peso de nascimento em gramas, Apgar de 1ºminuto (0-3; 4-6) e

5º minuto (<7), presença de malformações.

Dados neonatais: realização de procedimentos invasivos (como intubação e ventilação mecânica, cateter venoso central, diálise peritoneal, dreno de

tórax), realização de procedimentos cirúrgicos (cirurgias cardíacas, torácicas, trato gastrointestinal ou do sistema nervoso central), morbidades mais

frequentes, óbito durante a internação.

Dados sobre analgesia: indicação (para procedimento e/ou por meio de escalas), tipo de droga (opioides como morfina, fentanyl, tramadol;

paracetamol; dexmedetomidina, outras drogas), forma de administração, tempo em horas de administração, dose inicial, se houve necessidade de

aumento da dose, se houve desmame ou se a retirada foi abrupta e tempo em horas até a retirada

Comparação entre grupos: Os RN serão estudados em dois grupos: analgesia contínua sem SA vs analgesia contínua com SA.

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídos todos os RN internados na UTIN, independente de peso, idade gestacional e local de nascimento, que receberem opioides

endovenoso, de forma contínua por ao menos 24 horas.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídos os casos onde não for possível a coleta de dados.

**Riscos:**

Riscos mínimos inerentes à própria pesquisa (confidencialidade)

**Benefícios:**

Conhecimento científico à respeito da síndrome de abstinência neonatal que é pouco abordada na

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE  
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.190.632

literatura e implantação de um protocolo clínico para o serviço.

**Metodologia de Análise de Dados:**

**Coleta e tabulação de dados**

Os recém-nascidos serão selecionados a partir do banco de dados da Unidade Neonatal, com posterior coleta de dados no prontuário eletrônico dos pacientes. Os dados serão tabulados em planilha Excel para análise posterior.

**Análise estatística**

A análise descritiva será realizada com cálculo de média e desvio padrão, mediana e percentis e cálculo de proporções. Os grupos serão comparados entre si por testes paramétricos e não paramétricos, com significância estatística em 5%.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma dissertação do Mestrado profissional associado ao Programa de Residência Médica - MEPAREM, orientado por Maria Regina Bentlin, o texto é bem escrito e trará contribuições acadêmicas de pesquisa, investigará 30 RN sendo 15 com e 15 sem nenhuma. Está orçado em 200,00 reais e contará com financiamento próprio.

Sem analgesia 15.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora anexou todos os termos obrigatórios exigidos pelo CEP-FMB, a saber, (1) Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada; (2) Anuência do Superintendente do HC; (3) Análise de viabilidade da DGAA; (4) Anuência do EaP; (5) Anuência da Chefe do Serviço de Neonatologia; (6) projeto de pesquisa completo e cronograma; (7) solicitação de dispensa do TCLE abaixo descrita

"Propõe dispensa do TCLE?"

Sim

Justificativa:

O estudo será realizado com dados de pacientes internados na UTI neonatal durante 5 anos (2015-2019) que usaram opioides e desenvolveram síndrome de abstinência. Muitos faleceram e outros não fazem mais seguimento no serviço."

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE  
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.190.632

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/08/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578702.pdf	29/06/2020 20:21:59		Aceito
Declaração de concordância	concordancia.pdf	29/06/2020 20:20:17	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Outros	analise_viabilidade.pdf	29/06/2020 20:18:27	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Outros	anuencia_EAP.pdf	29/06/2020 20:15:37	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Outros	anuencia_chefe.pdf	29/06/2020 20:15:09	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	29/06/2020 19:39:34	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	24/06/2020 20:20:55	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	24/06/2020 20:19:45	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	24/06/2020 20:15:35	Fernanda Ramires Cafeo	Aceito

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

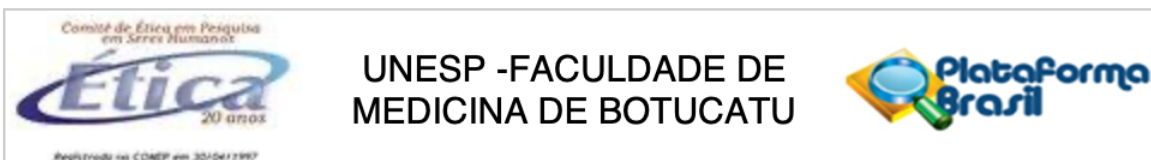
**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.190.632

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 04 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
**(Coordenador(a))**