



## Analgesia e sedação no recém-nascido

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

### Resumo

A dor é causa de numerosas alterações fisiológicas no recém-nascido. Todos os procedimentos invasivos produzem uma resposta desagradável de dor ou desconforto, que pode ser eliminada ou atenuada pelo uso adequado de analgesia e sedação. Apesar do grande número de analgésicos e sedativos existentes, a maioria não foi ainda estudada no recém-nascido. O conhecimento exacto dos mecanismos de acção dos analgésicos e sedativos torna-se difícil no recém-nascido de termo e de pré-termo e muitas das suas interacções permanecem ainda desconhecidas.

Neste Consenso são descritos os principais analgésicos e sedativos usados no recém-nascido. São também sugeridos alguns conselhos e sugestões práticas para o tratamento da dor associada a procedimentos invasivos e sedação.

**Palavras-chave:** analgesia; sedação; recém-nascido.

*Acta Pediatr Port* 2006;37(4):168-73

### Analgesia and sedation in the newborn

#### Abstract

Pain causes numerous physiological changes in neonates. All invasive procedures induce undesirable stress responses that can however be eliminated or reduced by a judicious use of analgesia and sedation. Even though a large number of analgesics and sedatives are currently available, most of them have not been studied in the neonate. At present, a precise understanding of the pharmacological mechanisms of analgesics and sedatives is difficult because many interactions still remain unknown in the term and premature neonate.

This Consensus describes the main analgesics and sedative agents used in the neonate. Some practical advices and suggestions for the treatment of procedure-induced pain and sedation are given.

**Key-words:** analgesia; sedation; newborn.

*Acta Pediatr Port* 2006;37(4):168-73

### I - ANALGESIA NO RECÉM-NASCIDO

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

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

A avaliação da dor no pré-termo e recém-nascido gravemente doente colocam problemas particulares, uma vez que as manifestações da dor podem ser confundidas com alterações próprias do seu estado clínico ou neurológico <sup>4</sup>. Também acontece não se valorizar a dor em recém-nascidos com disfunção cerebral, supondo-os não sensíveis ou indiferentes a esta <sup>4</sup>. Estes e outros motivos, levaram o *International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* a elaborar princípios gerais para prevenção e tratamento da dor <sup>5</sup>. A Academia Americana de Pediatria publicou, em 2000, as suas recomendações para prevenção e tratamento da dor no RN <sup>6</sup>.

#### Avaliação da dor

Na avaliação da dor devem ser utilizadas escalas com utilidade clínica, de fácil execução e que demonstraram credibilidade. As escalas de dor devem ser sensíveis e específicas para recém-nascidos de diferentes idades gestacionais e/ ou com dor aguda, contínua ou recorrente <sup>5</sup> (Quadro I).

A *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) é actualmente a escala mais validada <sup>7,8</sup> (Quadro I).

#### Correspondência:

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria  
Serviço de Neonatologia / Unidade Autónoma de Gestão  
da Mulher e da Criança  
Hospital de São João, Piso 2  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451 Porto  
E-mail: gusrocha@oninet.pt

Recebido: 24.06.2006

Aceite: 11.07.2006

**Quadro I** – Escalas frequentemente utilizadas na avaliação da dor no recém-nascido. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

	<b>Premature Infant Pain Profile (PIPP)</b> <sup>7,8</sup>	<b>Neonatal Facial Coding Scale (NFCS)</b> <sup>9,10</sup>	<b>Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)</b> <sup>11</sup>	<b>CRIES Score</b> <sup>12</sup>	<b>Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né (EDIN)</b> <sup>13</sup>
<b>Variáveis avaliadas</b>	Idade gestacional Comportamento Frequência cardíaca Saturação de O <sub>2</sub> Expressão facial	Expressão facial	Expressão facial Choro Padrão de ventilação Braços e pernas Estado de alerta	Choro Requerimento aumentado de O <sub>2</sub> Sinais vitais Expressão <i>Sleeplessness</i> (alerta)	Expressão facial Movimentos corporais Qualidade do sono Interação Reconforto
<b>Fiabilidade</b>	Inter e intra-avaliador >0,93	Inter e intra-avaliador >0,85	Inter-avaliador >0,92	Inter-avaliador >0,72	Inter-avaliador 0,69
<b>Utilidade</b>	Exequível à cabeceira do doente; termo e pré-termo	Exequível à cabeceira do doente	Não estabelecida	Escala mais bem aceite pelos enfermeiros; não utilizável no pré-termo <32 semanas	Exige tempo de contacto com o RN; termo e pré-termo

Legenda: RN – recém-nascido.

### Indicações para analgesia

O recém-nascido, particularmente o que está em cuidados intensivos, está sujeito a múltiplas e, por vezes, repetidas agressões (estímulos visuais, auditivos, tácteis, punções, intubação endotraqueal, ventilação mecânica, aspiração de secreções), para além da dor que deriva da sua própria patologia (processos inflamatórios, enterocolite necrosante, hipertensão

intracraniana). Embora a dor sirva como aviso à existência de agressão, e este é o seu aspecto positivo, os efeitos da dor são sempre nefastos para o recém-nascido do ponto de vista do comportamento, metabolismo e fisiologia.

Os Quadros IIA e B apresentam os vários procedimentos dolorosos efectuados em recém-nascidos, nas unidades de cuidados intensivos e enfermaria, com indicação para analgesia <sup>5</sup>.

**Quadro II A** – Procedimentos com indicação para analgesia mais frequentes no recém-nascido hospitalizado. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

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

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

**Quadro II B** – Procedimentos com indicação para analgesia mais frequentes no recém-nascido hospitalizado. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

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

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

### Prevenção da dor e analgesia

#### A. Medidas gerais:

O conforto do recém-nascido, a prevenção do stress e da dor são objectivos importantes nas unidades neonatais <sup>6, 14, 15</sup>.

#### B. Medidas ambientais:

- a presença dos pais;
- a redução do ruído (não superior aos 80dB preconizados pela *Occupational Safety and Health Administration*) <sup>6</sup>;
- a protecção da luz intensa, quer pela utilização de focos de intensidade regulável (600 Lux são suficientes para a maioria dos procedimentos), quer pela utilização de coberturas para as incubadoras;
- a promoção de ciclos dia/noite.

#### C. Medidas comportamentais:

- monitorização não invasiva;

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

### Fármacos utilizados para analgesia

No Quadro IIIA e B encontram-se as doses terapêuticas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no recém-nascido.

**Quadro III A – Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN** <sup>16,19,21</sup>.

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

Legenda: **EMLA** – *Eutectic Mixture Local Anesthetic*; **ET** – endotraqueal; **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **IN** – intra-nasal; **mg** – miligrama; **mcg** – micrograma; **PO** – per os; **PT** – pré-termo; **RM** – ressonância magnética; **SC** – subcutâneo; **SL** – sublingual; **SNC** – sistema nervoso central; **T** – termo; **TAC** – tomografia axial computadorizada.

Embora a maioria dos opiáceos não tenha recebido aprovação formal da FDA (*Food and Drug Administration*) para uso pediátrico, o seu uso está indicado no tratamento de procedimentos dolorosos, como adjuvante na anestesia geral, cirurgia, analgesia pós-operatória, em procedimentos dolorosos e tratamento da dor associada a problemas médicos <sup>16</sup>. O analgésico mais usado no RN é a morfina. O fentanil e a meperidina são utilizados habitualmente como alternativa.

O risco da ocorrência de complicações (Quadro III) relaciona-se directamente com a dose total administrada e/ou ritmo de infusão, interação com outras medicações (ex: benzodiazepinas aumentam o risco de hipotensão e depressão respiratória) e condição clínica. Para minimizar estes riscos aconselha-se a administração de bólus de pequenas doses e/ou infusão prolongada <sup>17,18</sup>.

No tratamento das complicações utiliza-se um antagonista dos opiáceos (naloxona 0,1 mg/kg/dose, endovenoso, que pode ser repetido cinco minutos após) ou relaxante muscular no caso de rigidez (pancurónio ou vecurónio 0,1 mg/kg/dose) (nota: no caso de rigidez também se pode usar a naloxona) (Quadro IV) <sup>19</sup>.

O uso crónico de opiáceos associa-se a tolerância, com a necessidade de aumento progressivo da dose para obter o efeito analgésico desejado. Este efeito pode sentir-se ao fim de alguns dias após o início da terapêutica. A tolerância é mais frequente em doentes submetidos a infusão contínua e uso de opiáceos sintéticos <sup>19</sup>.

A síndrome de abstinência aguda (convulsões, hipertensão, alterações gastrointestinais, entre outras) pode surgir quando se interrompe o tratamento prolongado com opiáceos (superior a quatro dias) ou é utilizado um antagonista. Para evitar esta síndrome, alguns autores preferem um “desmame” gradual. Nos tratamentos de curta duração aconselha-se diminuir, diariamente, 25% a 50% da dose, durante dois ou três dias. Nos tratamentos prolongados, a diminuição diária de 10% a 20% da dose original e a substituição dos regimes de infusão por bólus, parece adequado <sup>19</sup>.

Os efeitos dos opiáceos a longo prazo não foram ainda bem estabelecidos. O único estudo sobre o efeito dos opiáceos no recém-nascido não mostrou consequências no comportamento, coeficiente intelectual e actividade motora, aliás os recém-nascidos submetidos a morfina no período neonatal apresentaram melhores resultados <sup>19</sup>.

**Quadro III B** – Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN <sup>16,19,21</sup>.

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

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **IN** – intra-nasal; **mg** – miligrama; **mcg** – micrograma; **SC** – subcutâneo; **SL** – sublingual; **PO** – per os; **PT** – pré-termo; **SNC** – sistema nervoso central; **T** – termo.

**Quadro IV** – Fármacos utilizados nas complicações do tratamento com opiáceos <sup>16,19,21</sup>.

Fármaco	Doses habituais e vias de administração	Limitações e complicações
Naloxona	<b>Vias:</b> EV, IM, SC, ET. <b>Ação:</b> início após 1-2 min se via EV e 15 min se IM. Duração de ação 45 minutos a 4 horas. <b>Dose:</b> 0,1 mg/kg (concentração 0,4 mg/ml). Pode ser repetido após 3-5 minutos.	Contra-indicado no filho de mãe toxicodependente.
Pancurónio	<b>Via:</b> EV <b>Ação:</b> início após 30-60 segundos, duração ~ 40-60 minutos. <b>Doses:</b> 0,1 mg/kg (0,04 - 0,15 mg/kg)	Taquicardia e alterações tensionais; hipoxemia; sialorreia.
Vecurónio	<b>Via:</b> EV <b>Doses:</b> 0,1 mg/kg (0,03 - 0,15 mg/kg)	Hipoxemia. Efeitos cardiovasculares menos acentuados que o pancurónio.
Flumazenil	<b>Via:</b> EV <b>Doses:</b> 10 µg/kg/dose	Náuseas, vômitos, <i>flushing</i> , ocasionalmente convulsões.

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **SC** – subcutâneo; **ET** – endotraqueal.

## II - SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

Entende-se por sedação a diminuição do nível de consciência, mantendo ou não os reflexos protectores, a percepção da dor, a capacidade de manter a permeabilidade das vias aéreas e a ventilação espontânea <sup>20</sup>. O *stress* é definido como um factor físico, químico ou emocional, causador de tensão física ou mental, podendo causar doença <sup>20</sup>.

### Controlo do desconforto e stress

#### A. Medidas não farmacológicas:

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

#### B. Medidas farmacológicas:

A sedação tem por objectivos a redução da morbidade ligada ao stress e a melhoria das condições de segurança (diminuição

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

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

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

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

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

### Consenso aprovado nas XXXI Jornadas de Neonatologia da Secção de Neonatologia da SPP - Consensos Nacionais de Neonatologia - Guimarães, 27 a 29 de Novembro de 2003.

Relatores:

Gustavo Rocha - Serviço de Neonatologia, Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de São João, Porto.

Paula Cristina Fernandes - Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Elisa Proença - Serviço de Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto.

Ana Cristina Matos - Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Teresa Costa - Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Helena Carreiro - Serviço de Neonatologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Augusta Areias - Serviço de Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto.

### Referências

- Merskey H. Pain specialists and pain terms. *Pain* 1996;64:205-9.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and foetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-9.
- Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns, infants, and children. *Ped Clin North Am* 1989;36:795-822.
- Craig KD, Korol C, Pillai R. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002;29:445-57.
- Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80.
- Committee on fetus and Newborn, Canadian Pediatric Society, American Academy of Pediatrics: Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000;105:454-61.
- Stevens B, Johnston CC, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M. Validation of the Premature Pain Profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 1999;15:297-303.
- Grunau RVE, Oberlander TF, Holsti L. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998;76:277-86.
- Guinsburg R, Berenguel RC, Xavier RC, Almeida MFB, Kopelman BL. Are behavioral scales suitable for preterm and term pain assessment? In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle, Wash: International Association for the Study of Pain; 1997. p893-902.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993;12:59-66.
- Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score; initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995;5:53-61.
- Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J-F, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;85:F36-F41.
- Frank LS, Lawhon G. Environmental and Behavioral Strategies to Prevent and Manage Neonatal Pain. *Semin Perinatol* 1998;22:434-43.
- Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child* 1995;72:47-8.
- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 4th ed. Appleton and Lange. Stamford Connecticut; 1999. p289-92.
- Sabatino G, Quartulli L, Di Fabio S, Ramenghi LA. Hemodynamic effects of intravenous morphine infusion in ventilated preterm babies. *Early Hum Dev* 1997;47:263-70.
- Tholl DA, Wager MS, Sajous CH, Myers TF. Morphine use and adverse effects in a neonatal intensive care unit. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2801-3.
- Taddio A. Opioid Analgesia for Infants in the Intensive Care Unit. In: Stevens B, Grunau RE, editors. *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002. p 493-509.
- American College of Emergency Physicians: Pediatric analgesia and sedation. *Ann Emerg Med* 1994;23:237-50.
- Young TE, Mangum OB. *Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care*. 15th ed. Acorn Publishing. Raleigh, North Carolina, USA; 2002.