

Tratamento da dor em pediatria

The treatment of pain in pediatrics

Massako Okada*, **Manoel Jacobsen Teixeira****, **Karina Takesaki Miyaji*****

Okada, M., Teixeira, M.J., Miyagi, K.T. Tratamento da dor em pediatria. *Rev. Med. (São Paulo)*, 80(ed. esp. pt.1):157-69, 2001.

RESUMO: Várias evidências sugerem que além do aspecto humanístico, o tratamento da dor em pediatria previne numerosas complicações de ordem, física e psicocomportamental. A avaliação adequada da condição dolorosa e a eliminação dos fatores causais biopsicossociais são atitudes necessárias para o tratamento da dor. Em concomitância com esta atitude, o uso de analgésicos antiinflamatórios não esteroidais, opióides e adjuvantes são recomendáveis para aplicação nas diferentes faixas etárias dos doentes pediátricos. Os procedimentos de medicina física e reabilitação e de medicina psicocomportamental são indicados especialmente durante a fase reabilitacional e como formas de treinamento das crianças para enfrentar as condições álgicas agudas e crônicas. Os procedimentos neuroanestésicos e neurocirúrgicos são indicados em condições especiais.

DESCRITORES: Criança. Dor/terapia. Dor/reabilitação. Procedimentos neurocirúrgicos. Analgesia.

INTRODUÇÃO

Frente à dor, reações motoras próprias de cada fase do desenvolvimento, comportamentos específicos dos reflexos neurais protetores como o reflexo flexor de retirada, modificações da coagulação sanguínea, reações hormonais e outras variáveis inespecíficas são observadas. Algumas reações como os hormônios estão presentes no feto, com pelo menos, 23 semanas¹. Hormônios esteróides liberados durante os estresses nociceptivos e traumatismos acentuam o catabolismo, fenômeno que pode ser nocivo ao feto. As catecolaminas, os opióides endógenos, a prolactina, os corticosteróides e outros hormônios regulados pelo

hipotálamo intervém na imunossupressão e estão relacionadas à patogênese de infecções virais ou bacterianas, doenças auto-imunes, afecções cardiovasculares, alérgicas e psicossomáticas. Isto significa que vários mediadores humorais e endócrinos envolvidos nas reações aos estresses são responsáveis pela interação entre o sistema nervoso e o sistema imune, mesmo na ausência da conexão diencéfalo-hipofisária. O estresse físico e psicológico depressivo comprometem as reações imunológicas e tornam a criança susceptível a infecções. Os opióides endógenos liberados durante o estresse nociceptivo deprimem a atividade citotóxica do

*Médica Neuropediatra, coordenadora do Centro de Dor da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e membro da Liga da Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

** Médico Neurocirurgião, responsável pelo Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e membro da Liga da Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

*** Aluna de graduação do Curso da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e membro da Liga da Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Oscar Freire, 1380. Apto 74. Pinheiros. São Paulo, SP.

Edição Especial

linfócito *killer* natural, efeito mimetizado com altas doses de morfina. Estes efeitos são agravados e prolongados no neonato devido à imaturidade do sistema imunológico e à ausência de exposição prévia a agentes infecciosos e aos antígenos. Ocorre rápida maturação da reatividade imune durante o período neonatal.

Foi demonstrado que os agentes opióides reduzem as anormalidades observadas em neonatos submetidos a eventos estressantes ou a cirurgias. Anestesia reduz as anormalidades hormonais (noradrenalina, adrenalina, glucagon, aldosterona, cortisol) durante operações; sob anestesia, para a realização de cirurgias em bebês pré-termo e em neonatos, proporciona redução dos níveis dos hormônios de estresse e torna o período pós-operatório mais seguro. Os estímulos nociceptivos geram reações imediatas (careta, choro), com duração de segundos ou minutos, aumento na frequência de pulso e da pressão arterial, elevação ou redução da PaO₂, sudorese nas palmas das mãos, expressões faciais de choro, reações comportamentais complexas e modificação do ciclo sono-vigília da fase de movimentos rápido dos olhos do sono e dos padrões alimentares¹. A redução do PaO₂ pode ser concomitante com o aumento da pressão intracraniana. A magnitude das alterações cardiovasculares está relacionada com a intensidade e duração dos estímulos ou com o temperamento do neonato. A sudorese palmar é medida fisiológica do estado emocional nos neonatos e está intimamente relacionada ao estado de despertar e à atividade do choro^{2,5}. Estas e outras razões justificam a necessidade da prevenção do tratamento da dor nos neonatos e nas crianças⁸.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA DOR

O tratamento da dor implica na adoção de atitudes multimodais, porque muitos elementos podem ser responsáveis pela sua ocorrência ou expressão, ou o agravamento independentemente de sua etiologia. A seleção do procedimento apropriado requer conhecimento, habilidade, experiência e atenção para as condições individuais de cada caso e deve considerar os aspectos clínicos, a idade, a cognição, os desejos e expectativas das crianças, seus pais ou cuidadores, os aspectos relacionados às intervenções e as condições dos ambientes onde a intervenção analgésica é realizada⁷³. Isto significa que o tratamento deve ser fundamentado no exame e cuidado da criança, na determinação dos fatores causais e na avaliação da magnitude da dor e suas conseqüências. A reavaliação freqüente da dor e suas repercussões e o ajustamento e o replanejamento do método de controle são necessários para tal mister.

A eliminação da condição causal agravante ou perpetuante é etapa fundamental na seqüência dos

procedimentos terapêuticos. Entretanto, nem sempre esta medida é possível, e a dor pode manter-se. Fármacos, medicina física, psicoterapia e procedimentos anestésicos e ou neurocirúrgicos podem ser necessários para o controle da dor⁸³. Não há entretanto dose ou método padrão que controle a dor em todos os doentes com condições álgicas similares. A seleção das intervenções farmacológicas e não farmacológicas deve ser fundamentada em elementos que contribuam para a ocorrência da dor e não apenas na natureza da doença ou dos procedimentos.

As orientações e os esclarecimentos aos cuidadores e às crianças são atitudes muito úteis. Os familiares e os cuidadores exercem papel fundamental no manejo da dor. Crianças e adolescentes desejam a proximidade dos pais porque sentem-se mais seguros e controlam melhor os sentimentos negativos (abandono, ansiedade da separação, medo). A criança, portanto, deve ser encorajada a aplicar técnicas que reduzam a ansiedade e a dor⁵⁷.

Em casos de atos dolorosos deve-se reduzir o período necessário para a execução dos procedimentos em reduzir os estímulos ambientais⁵⁸. Devem-se preferir vias de administração não dolorosas (via oral, retal, transmucosa, transdérmica, nasal, sublingual, inalatória, intravenosa com aporte com catéteres), anestésicos tópicos no local das punções, procedimentos fisiátricos e psicológicos (relaxamento, distração, convivência com familiares, brinquedos, preparo cognitivo), especialmente quando houver necessidade de repetição de procedimentos³⁹. As intervenções cognitivo-comportamentais são baseadas no fato de a dor relacionar-se com o pensamento e ser modificada por alterações do comportamento ou da atividade sensorial. A distração e a imaginação podem beneficiar as crianças mais velhas⁵³. Crianças muito sensíveis podem beneficiar-se com técnicas de participação ativa e crianças deprimidas podem beneficiar-se com distração e relaxamento. As crianças de baixa idade podem usufruir de estratégias de controle comportamental (respiração profunda, falar em voz alta, imaginação dirigida) enquanto que crianças com mais idade podem beneficiar-se com estratégias abstratas (hipnose, relaxamento, bloqueio do pensamento)⁵⁸. Algumas medidas simples podem tranquilizar bebês ou crianças maiores durante a manipulação e execução de pequenos procedimentos (chupeta, uso de soluções de sacarose)⁵⁸. Jogos e outras distrações são alternativas para comportamentos agressivos.

A dor decorrente de procedimentos invasivos eventuais, representados entre outros, por imunizações, suturas e restaurações e extrações dentárias, ou repetidos, como injeções intravenosas ou intramusculares, punções espinais e da medula óssea e trocas de curativos, pode ser controlada com medicamentos e terapias não medicamentosas.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR

O manejo farmacológico da dor em pediatria difere pouco em relação aos dos adultos. A maior diferença relaciona-se às doses da medicação, especialmente nos neonatos prematuros e a termo e nos lactentes com até 3 meses de idade e ao equipamento para tratamento⁵⁸. A natureza dos medicamentos devem ser prescritos com base na intensidade e natureza da dor⁸⁴.

Farmacologia do desenvolvimento. Os neonatos, lactentes e crianças são diferentes dos adultos frente à distribuição e reações às drogas. Vários fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos modificam as respostas de medicações analgésicas nos neonatos e nas crianças pequenas.

- **Absorção.** A acidez e o esvaziamento gástrico são fatores determinantes na absorção de drogas. O pH gástrico no neonato é neutro e varia de 6 a 8 no nascimento devido à presença do líquido amniótico que é alcalino. O desenvolvimento da mucosa gástrica depende da idade. Aos 3 anos de idade, a acidez iguala-se à dos adultos^{49,89}. O esvaziamento gástrico nos neonatos prematuros é lento (6 a 8 horas) e linear e pode resultar em absorção prolongada ou inesperada de drogas. O esvaziamento gástrico nos lactentes com menos de 6 meses de idade é mais alentecido que em crianças mais velhas ou em adultos. Ocorre melhora gradual na absorção gastrointestinal às drogas; aos 3 meses de idade, a absorção é comparável e mais completa com o aumento da idade que a dos adultos. Os opióides alentecem a motilidade gastrointestinal do que pode resultar no alentecimento da absorção de agentes co-administradas⁴⁹.

A biodisponibilidade de medicamentos administradas por via intramuscular (IM) depende da perfusão da área injetada, índice de penetração e do volume de distribuição aparente do medicamento. Nos neonatos a instabilidade vasomotora, a menor massa muscular e de gordura subcutânea e a maior proporção de água são fatores fisiológicos que os diferenciam das crianças mais velhas e dos adultos. Hipovolemia, hipotermia e hipoxemia podem reduzir a absorção e a biodisponibilidade dos medicamentos.

A espessura da camada córnea e o estado de hidratação da epiderme são fatores determinantes da absorção trans ou percutânea de agentes aplicados no tegumento de neonatos e lactentes. A espessura é inversamente proporcional à absorção e diretamente à hidratação do tegumento⁴⁹.

- **Distribuição.** A ligação protéica e a compartimentalização da água corporal são fatores determinantes da distribuição de medicamentos. A ligação dos medicamentos a proteínas é maior nos neonatos que nas crianças mais velhas ou em adultos; a concentração de albumina e de glicoproteína ácida no plasma são

menores e a afinidade da ligação da albumina fetal com compostos endógenos como bilirrubina, compete com os medicamentos. Antiinflamatórios e outros analgésicos e a bilirrubina ligam-se à albumina, fenômeno que eleva o risco de hiperbilirrubinemia. Nos neonatos, 70% a 75% do peso corporal é composto de água, 15%, de tecido gorduroso e 25%, de tecido muscular. Estes parâmetros afetam o volume de distribuição dos medicamentos, que freqüentemente, concentram-se na água corporal. Isto significa que a dose por peso corporal em neonatos e em crianças menores pode resultar em níveis menores no sangue em relação aos adultos⁴⁹.

- **Eliminação.** O processamento metabólico hepático é alentecido nos neonatos, especialmente nos prematuros, em relação às crianças mais velhas e em adultos. A maturação das reações da fase 1 (hidroxilação, deacetilação, oxidação) e da fase 2 (conjugação) podem variar intensamente. A consequência imediata da imaturidade da degradação metabólica de drogas é o t1/2 prolongado. Isto significa que nos neonatos e lactentes os analgésicos que são eliminados após metabolização tendem a permanecer durante períodos mais prolongados no organismo. Como resultado, níveis tóxicos ou terapêuticos podem ser alcançados com doses menores mantêm-se durante intervalos mais prolongados. O t1/2 da morfina em neonatos é significativamente mais prolongado que em crianças mais velhas e em adultos. A diferença relacionada à idade pode ser atribuída ao clareamento mais alentecido nos neonatos sendo consistente com a imaturidade da conjugação hepática da morfina.

Vários medicamentos e seus metabólitos são eliminados pelos rins. Todos são filtrados pelos glomérulos e alguns são reabsorvidos e secretados pelas células tubulares. Nos neonatos, tanto o índice de filtração glomerular (IFG) como os processos de secreção tubular são reduzidos. Os neonatos prematuros apresentam menor número de glomérulos que o neonato a termo, que apresentam o mesmo número dos adultos. Os processos de maturação renal e de sua função são associados ao prolongamento e à maturação dos túbulos, ao aumento no fluxo sanguíneo renal e à melhora do coeficiente de filtração. Há elevação do fluxo sanguíneo dos néfrons mais profundos para os mais superficiais. A melhora no IFG depende da idade gestacional e pós-natal. A taxa de secreção tubular é prejudicada quando a perfusão é comprometida ou quando não há desenvolvimento do suprimento energético. São necessários 6 a 12 meses para que as várias funções renais alcancem os valores dos adultos. Parece que, medicamentos inativados pelo fígado não são influenciados pela função renal reduzida. Entretanto, na maioria dos casos, os metabólitos inativos são eliminados por filtração ou secreção tubular renal. A

Edição Especial

secreção tubular renal é reduzida nos neonatos prematuros fenômeno que pode resultar em concentração sérica aumentada do agente inativo. Devido à hidrólise pela β -glucuronidase intestinal dos metabólitos inativos ocorreria aumento na reciclagem entero-hepática da droga de origem. Em geral, os prematuros necessitam de doses menores ou com intervalos maiores do que os neonatos a termo para manter a concentração constante dos medicamentos⁴⁹.

Periodicidade da administração de fármacos. A administração de analgésicos deve ser realizada regularmente e, não apenas, quando necessário. À medida que a dor é controlada, a substituição do regime horário pela demanda, torna-se mais apropriado porque reduz a ansiedade e os riscos dos efeitos adversos do tratamento^{58,73}; o resgate da analgesia pode ser realizado a intervalos regulares, quando necessário¹¹.

Apresentação e métodos de administração de fármacos. A medicação deve ser utilizada pela via mais simples e de menor custo. A administração não deve causar dor adicional, pois muitas crianças temem injeções e, em decorrência, negam que sentem dor e não requisitam medicamentos⁸³. A via oral (VO) é mais natural e menos dispendiosa e traumática que a parenteral⁶⁸. Não é indicada quando há íleo paralítico, vômitos ou necessidade de jejum ou de analgesia imediata^{35,73}. A via retal alternativa à VO. A via intramuscular (IM) e a subcutânea (SC) devem ser consideradas quando é necessário aporte parenteral e há dificuldade para acesso venoso; entretanto, causam dor, havendo ampla variação quanto ao tempo necessário para o início da ação e ao grau de analgesia induzida⁴⁴. A via intravenosa (IV) tem a vantagem de início rápido da ação, precisão quanto à dose administrada e menor variabilidade quanto ao tempo necessário para alcançar o pico plasmático e ao tempo durante o qual efeitos adversos eventualmente se manifestam^{11,23,44}. A via sublingual e a transnasal apresentam a vantagem de evitar a primeira passagem pelo fígado e a degradação ou perda gastrointestinal que ocorre com o uso da VO⁴⁸. Anestésicos locais e analgésicos antiinflamatórios não esteroidais podem ser aplicados topicamente como cremes, pomadas e aerossóis. A via transdérmica apresenta a vantagem de não depender da atividade gastrointestinal e a desvantagem dos custos, e dependência do estado do tegumento e do longo período necessário para estabilização da dose e eliminação.

Analgesia regional é muito empregada em crianças, especialmente após procedimentos torácicos, abdominais e urológicos⁵⁸. As complicações respiratórias e hemodinâmicas são mínimas nessas faixas etárias. As postectomias devem ser realizadas sob anestesia local, após bloqueio troncular da inervação peniana, aplicação local de cremes anestésicos. A administração intraperitoneal,

intrapleural e intraarticular de anestésicos locais reduz a dor pós-operatória^{4,15,28,67,71}. A infusão de analgésicos e anestésicos locais por via epidural ou subacnóidea é eficaz no tratamento da dor intensa e rebelde em regiões delimitadas do corpo sem comprometer o estado mental e ou acarretar as adversidades das vias sistêmicas²³. É indicada quando há tolerância ou contra-indicação para o uso de medicações por vias sistêmicas²³.

Analgesia controlada pelo paciente (ACP)^{11,24,91} é eficaz e segura em crianças com mais de 7 anos de idade e em adolescentes^{16,23,44}.

Natureza dos agentes analgésicos. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e os agentes opióides são os medicamentos analgésicos mais utilizados no tratamento da dor aguda por nocicepção. Beneficiam menos doentes com dor neuropática. Adjuvantes, representados pelos anticonvulsivantes, antidepressivos, neurolépticos, anestésicos locais e gerais, ansiolíticos, miorrelaxantes, corticosteróides, psicoestimulantes, antihistamínicos e moduladores adrenérgicos são os agentes mais utilizados na fase de reabilitação e no tratamento da dor crônica e neuropática³⁵. Os medicamentos devem ser adaptados à idade, ao peso, às condições físicas e às necessidades de cada caso.

A dor após procedimentos de pequeno porte (postectomia, amidalectomia) pode ser controlada com dipirona, acetaminofeno, AINEs, tramadol e codeína⁵⁸. Em casos de cirurgias de grande porte na cavidade abdominal e torácica ou procedimentos ortopédicos, o uso de agentes morfínicos IV, por via espinal, VO, via retal ou transdérmica são recomendados.

Agentes analgésicos

- **AINEs.** Exercem atividade analgésica, antipirética, uricosúrica e antiinflamatória. São indicados no tratamento da dor de pequena ou média intensidade. São pouco eficazes em casos de dor neuropática^{26,41,65,73}. Os AINEs reduzem a necessidade do uso de opióides e conseqüentemente os efeitos colaterais relacionado a estes agentes⁸⁸. Em prematuros são prescritos para o fechamento do ducto arterioso; o ibuprofeno é profilático dos riscos de hemorragia intracraniana em neonatos e prematuros (Quadro 1).

Os AINEs podem ser mais tóxicos nos neonatos. Podem causar anormalidades hepáticas, cardíacas (retenção hídrica), renais, intestinais e plaquetárias. Há relatos de sangramento gastrointestinal e de nefropatia e aumento de sangramento pós-operatório (cetoralaco) em crianças⁴⁷.

A aspirina (ácido acetil salicílico) é raramente aplicada em neonatos devido à sua lenta e prolongada eliminação, à possibilidade de deslocamento da bilirrubina da albumina, ao comprometimento da agregação

plaquetária e ao possível o desencadeamento da síndrome de Reye^{3,40}. Dipirona e acetaminofeno podem ser administrados em neonatos e em crianças por VO, IV retal. A dipirona é mais eficaz que o acetaminofeno. O acetaminofeno é um analgésico fraco, útil no tratamento da dor de baixa intensidade. Em neonatos é geralmente indicado no tratamento da dor causada por celulite nos estágios tardios e de osteomielite, artrites sépticas ou meningites (não em enterocolite necrotizante). A dose deve ser reduzida para 5mg/kg quando ocorre icterícia. A toxicidade parece estar relacionada ao acúmulo das doses. A absorção retal é lenta; tem pico de concentração em 70 minutos após a administração e clareamento lento. As administrações subseqüentes à primeira devem ser realizadas a intervalos de 6 a 8 horas ou com doses menores^{9,55}.

Quadro 1 - AAINes mais empregados em pediatria

Agente	Doses
Acetaminofeno	10-20mg/kg VO 4/4h 20-40mg/kg Via retal 6/6h Máximo dose diária crianças : 90 mg/kg lactentes : 60 mg/kg neonatos : 45 mg/kg
Aspirina	10-15mg/kg VO 4/4h Máxima dose diária 90-120mg/kg
Ibuprofeno Naproxeno	5-10mg/kg 6/6h 6-8mg/kg 8/8-12/12h
Dipirona	20-25mg/kg 6/6h

Grande número de AAINES é eficaz no tratamento da dor pós-operatória em crianças, incluindo a indometacina, o ibuprofeno, o diclofenaco e o cetoralaco por VO, IV, IM ou retal. O ibuprofeno parece ser igualmente eficaz e é mais tolerado em crianças com artrite reumatóide que a aspirina³⁰; durante períodos curtos causa menos irritação e sangramento gástrico⁵².

O acetaminofeno (15mg/kg) e o ibuprofeno (10mg/kg) são eficazes no tratamento da enxaqueca moderada e intensa. Dose única de ibuprofeno é 2 vezes mais efetiva que o acetaminofeno por abortar crises em 2 horas, em mais da metade das crianças³⁶.

Há poucos dados disponíveis sobre o uso de inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 em crianças. Aparentemente são úteis durante o período pós-operatório e para tratamento de condições inflamatórias e da dor causada pelo câncer em pediatria.

Opióides. Os opióides potentes de ação curta são os agentes de primeira escolha no tratamento da dor intensa especialmente durante o período pós-operatório ou pós-traumatismo^{11,43,44,63}. Os opióides são também eficazes no tratamento da dor crônica como a causada pelo câncer,

crises de falcização e artrite reumatóide em crianças e adolescentes^{20,21}. Podem também ser prescritos em neonatos. Podem ser empregados por VO, IM, IV, via retal, transdérmica, sublingual, epidural, intratecal, intraventricular^{51,80} ou intra-articular⁴⁵. A administração IV durante o ato operatório reduz a necessidade de anestésicos e promove analgesia pós-operatória. A analgesia balanceada ou seja, a associação de morfínicos por via parenteral, bloqueios anestésicos, AAINES, morfínicos por VO, agonistas- α -2-adrenérgicos (clonidina) e medicina física⁶⁸ é recomendada para melhorar a efetividade da analgesia²⁶. Por VO, em decorrência do intenso metabolismo hepático, doses maiores que as parenterais são necessárias. Pequenas doses por via IV, resultam em menos consumo que por via IM. A via IV exige maior atenção da enfermeira e do médico e não deve ser praticada em unidades despreparadas. Quando o fármaco não é eficaz por via sistêmica ou se instala tolerância, a via peridural, subaracnóideia ou intraventricular pode ser utilizada, visto proporcionar analgesia com doses inferiores às sistêmicas. A via transdérmica permite administração contínua e prolongada com pequenas flutuações da concentração plasmática, mas não é indicada no tratamento da dor aguda. A via epidural ou subaracnóideia proporciona analgesia mais prolongada que a sistêmica⁷⁰. A ACP para infusão IV ou epidural é opção em doentes capacitados para utilizá-la¹⁷.

A segurança e a eficácia dos opióides em neonatos e crianças é bastante satisfatória. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas adaptadas para cada caso. Doses suplementares devem ser realizadas quando ocorrer dor. A dose noturna deve ser duplicada para evitar o despertar devido à dor. Após a instituição do tratamento com fármacos de curta duração, a analgesia deve ser mantida durante a fase de reabilitação com preparações de liberação ou de ação prolongada. Aproximadamente metade das crianças com câncer terminal necessita de dose elevada de analgésicos opióides (dose superior a > 3mg/kg/h de morfina IV ou equivalentes ou 100 vezes acima da dose padrão) ou medidas mais complexas (infusão epidural ou subaracnoidea) ou sedação profunda para analgesia⁶⁰. Esta condição ocorre principalmente em doentes com tumores sólidos metastáticos na medula espinal ou que acometem nervos maiores¹⁹.

Cerca de 20% dos opióides liga-se às proteínas e é biotransformada e eliminada pelo fígado. A meperidina e a fentanila apresentam volume de distribuição e clareamento mais rápido que a morfina, a alfentanila, volume de distribuição e clareamento mais lento e a sulfentanila, volume de distribuição e clareamento semelhante à morfina e que aumenta com a idade gestacional.

O tramadol pode ser empregado em qualquer faixa

Edição Especial

etária. A morfina na dose de 0,1mg/kg é a medicação padrão para o controle da dor intensa em pediatria. A administração IV contínua deve ser realizada na dose de 0,02 a 0,04mg/kg/h em crianças com mais de 6 meses de idade⁵⁸. Até os 6 anos de idade, as crianças devem receber doses correspondente à 1/3 ou a 1/4 da dose recomendada para crianças mais velhas (0,03mg/kg/h). Os níveis séricos dos morfínicos aumentam horas após a aplicação IM ou SC, principalmente devido à liberação das reservas

tissulares. Deste modo a monitorização deve ser mantida durante 24 horas.

A meperidina deve ser evitada se outros morfínicos forem disponíveis, especialmente quando há necessidade do uso crônico, porque seus metabólitos podem causar convulsões e outras anormalidades. A metadona apresenta fase de distribuição rápida e eliminação muito prolongada³¹. A administração de metadona IV (0,2mg/kg) perioperatória é medida efetiva simples e barata em crianças⁷ (Quadro 2).

Quadro 2 - Opióides mais empregados para o tratamento da dor em pediatria

Agente	Parenteral	<50kg	>50kg	VO	<50kg	>50kg
Codeína			IV - SC /VO 1:2	200mg	0,5-1mg/kg 3/3 - 4/4h	30-60mg 3/3 - 4/4h
Morfina	10mg	Bolo: 0,1mg 2/2 - 4/4h Infusão: 0,03mg/kg/h	IV - SC / VO 1:3 Bolo: 5-8mg 2/2 - 4/4h Infusão: 1,5mg/h	30mg	Liberação imediata: 0,3mg/kg 3/3 - 4/4h Liberação prolongada: 20-35kg: 10-15mg 8/8 - 12/12h 35-50kg: 15-30mg 8/8 - 12/12h	30-60mg 3/3 - 4/4h Liberação imediata: 30-45mg 3/3 - 4/4h Liberação prolongada: 30 - 45mg 8/8 - 12/12h
Oxicodona				30mg	0,1-0,2mg/kg 3/3 - 4/4h	5-10mg 3/3 - 4/4h
Metadona	10mg	0,1mg/kg 4/4 - 8/8h	IV - SC / VO	20mg	0,2mg/kg 4/4 - 8/8h	10mg 4/4 - 8/8h
Fentanila	100µ	Bolo: 0,5 - 1µg/kg 1/1 - 2/2h	Bolo: 25-50µg 1/1 - 2/2h Infusão: 25 - 75µg/h			
Meperidina	75mg	Bolo: 0,8 - 1mg/kg 2/2 - 3/3h	Bolo: 50-75mg 2/2 - 3/3	300mg		

Doses referem aos doentes > 6 meses de idade. Nos neonatos < 6 meses, a dose/kg inicial deve ser 25% da recomendada

A via intraespinal é bastante empregada na infância. A via epidural ou subaracnóidea apresenta a vantagem de proporcionar alívio da dor sem alterar as funções motoras e sensitivas^{51,70}. Entretanto, reduz, mas não previne, as reações reflexas pós-operatórias. Nos adolescentes as doses iniciais por via subaracnóidea são limitadas a 0,1 a 1mg de morfina, a 10 a 30mg de meperidina, 10mcg/kg de fentanila ou doses equianalgésicas de outros agentes. Por via subaracnóidea, a analgesia pela morfina instala-se em 15 a 30 minutos e mantém-se, inicialmente, durante 8 ou 24 horas; com a meperidina, a instalação da analgesia é mais rápida e dura, inicialmente, 15 a 20 horas. A repetição das infusões induz tolerância. Para administração epidural são utilizados inicialmente, 1 a 2 mg de morfina, que proporciona início da analgesia em 5 a 10 minutos, com duração de 6 a 24 horas; a meperidina é utilizada na dose inicial de 20 a 100mg e proporciona analgesia instalando-se em 10 a 40 minutos e durando 6 a 8 horas. A fentanila rapidamente cruza a dura-máter e penetra na

medula espinal. A analgesia instala-se em 5 a 10 minutos e dura apenas 4 a 6 horas. Para esse agente, é recomendado o uso de bombas de infusão. Cateteres epidurais podem ser implantados em crianças com idades superiores a 8 anos. Via hiato-sacral, a administração de 30 a 40mcg/kg de morfina a cada 6 a 12h usualmente proporciona analgesia satisfatória. A associação de agentes opióides epidurais ou sub-aracnóideos são menos eficazes que os analgésicos locais; resulta em melhora expressiva da analgesia⁷³. Efeitos colaterais, incluindo prurido, náuseas, íleo paralítico e retenção urinária são complicações desta via³³. Há necessidade de vigilância adicional, porque pode produzir sedação tardia. Quando tal ocorre, deve ser suspensa até que haja normalização. Em seguida deve reduzir substancialmente as doses e/ou os intervalos deve estender para 8-12horas.

Os efeitos colaterais incluem depressão respiratória, apnéia, alentecimento da motilidade gastrointestinal, retenção urinária, hipotensão arterial,

bradicardia, convulsões, depressão no eletroencefalograma e dependência física. A infusão contínua pode acarretar superdosagem ou dificuldades na retirada. A depressão respiratória não é significativamente importante, em termos clínicos, quando doses apropriadas são administradas. Os reflexos respiratórios à hipóxia e à hipercapnia são imaturos nos neonatos; a maturação acontece durante os primeiros meses de vida. Neonatos saudáveis com 3 meses de idade ou mais apresentam respostas analgésicas e graus de depressão respiratória similares às dos adultos. A avaliação da dor nos neonatos é imprecisa e a titulação para efeitos clínicos é dificultada. Não há consenso sobre a melhor forma de monitorar a hipoxemia ou hipoventilação. Há relatos de casos em neonatos com hipoxemia significativa associada aos opióides apesar da normalidade nos índices respiratórios⁴². Dependência psíquica parece ocorrer em frequência pequena quando os opióides são utilizados no tratamento da dor. Dependência física raramente ocorre quando os opióides são administrados durante curto período de tempo⁸⁴. Os opióides aumentam a ocorrência de vômitos e podem prolongar o período de permanência dos doentes nos hospitais, especialmente em casos de cirurgias ambulatoriais¹¹.

• **Medicamentos adjuvantes.** São fármacos, originalmente utilizados para outras finalidades que não o tratamento da dor mas que atuam melhorando o rendimento do tratamento analgésico, o desempenho afetivo-motivacional, o apetite e o sono⁸³. Incluem-se, entre eles, os antidepressivos, os neurolépticos, os anticonvulsivantes, os corticosteróides, os ansiolíticos, os antihistamínicos, as anfetaminas, os miorrelaxantes e os antagonistas ou agonistas adrenérgicos⁸⁴.

Antidepressivos. Exercem ação sedativa, miorrelaxante e antiinflamatória, normalizam o ritmo do sono, melhoram o apetite e estabilizam o humor⁸¹, controlam a dor crônica, a depressão, a ansiedade, o pânico, a fobias, a enurese noturna, a úlcera péptica e as alterações do apetite e são profiláticos da enxaqueca^{64,68,72}. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) apresentam eficácia analgésica inferior à dos antidepressivos tricíclicos (ADT) e aos inibidores de monoamino-oxidase (IMO). São indicados no controle das anormalidades do apetite, da dor e na profilaxia da enxaqueca (Quadro 3)⁶⁴.

Quadro 3 - ADTs mais empregados para o tratamento de dor em pediatria

Agente	Dose
Amitriptilina	0,25 - 2mg/kg
Nortriptilina	0,25 - 1mg/kg
Imipramina	0,25 - 2mg/kg

Apesar da carência de estudos controlados, os ADTs, são prescritos para tratar crianças com dor intensa ou não; com estados dolorosos de difícil tratamento e a dor crônica em doentes pediátricos, ou seja, para condições álgicas onde estas demonstraram eficácia nos adultos, ou seja dor neuropática, neuropatia induzida por quimioterápicos, dor fantasma, síndromes dolorosas miofasciais, doenças reumáticas, enxaqueca, cefaléia crônica diária, dor abdominal e síndrome complexa de dor regional tipo I e II⁷⁶.

Não há diferença significativa quanto aos efeitos analgésicos dos ADTs^{59,61,90}. Quando há anormalidades de condução cardíaca deve ser realizada avaliação cardiológica previamente ao uso de ADTs⁶², pois podem gerar taquicardia e agravar anormalidades de condução pré-existent. A dose analgésica eficaz é imprevisível. Deve ser, inicialmente baixa e ser aumentada gradualmente até ocorrer analgesia ou intolerância.

Neurolépticos. São prescritos geralmente associados aos AAINES e aos opióides no tratamento da dor aguda e em associação aos ADTs no tratamento da dor neuropática. Apresentam atividade ansiolítica, antiemética e sedativa, alteram a percepção da dor e controlam os transtornos psicóticos⁶⁸. Deve-se considerar uso concomitante de antihistamínicos para prevenir distonias (Quadro 4).

Quadro 4 - Neurolépticos mais empregados para o tratamento da dor em pediatria

Agente	Dose
Clorpromazina	0,5mg/Kg VO, IV 4/4 - 6/6h
Prometazina	0,5mg/Kg - 1mg/kg VO, IV 4/4 - 6/6h
Haloperidol	0,01 - 0,1mg/kg VO, IV 8/8h

Anticonvulsivantes. A carbamazepina, a oxcarbazepina, a difenil-hidantoína, o clonazepam, o ácido valpróico, a lamotrigina, a vigabatina, o topiramato e a gabapentina são indicados no tratamento das convulsões, das síndromes psicóticas e da dor paroxística que acompanha as neuropatias periféricas e centrais (Quadro 5)^{68,72,81,83}.

Quadro 5 - Anticonvulsivantes mais empregados para o tratamento de dor em pediatria

Agente	Dose
Carbamazepina	2mg/kg VO 12/12h
Fenitoína	2,5 - 2mg/kg VO 12/12h
Clonazepam	0,01mg/kg 12/12h

Edição Especial

Ansiolíticos. Apresentam efeito hipnótico, sedativo, ansiolítico, anticonvulsivante e miorelaxante. Exceção feita ao clonazepam por via sistêmica e ao midazolam por via espinal, não apresentam efeito analgésico primário; o limiar doloroso pode ser elevado devido ao controle da ansiedade e da agitação. Os sedativos e benzodiazepínicos devem ser prescritos em combinação com analgésicos⁷⁸. Lorazepam e midazolam são os mais empregados para induzir sono, reduzir estresse e os estados de ansiedade. Podem deprimir a respiração⁴⁹ (Quadro 6).

Quadro 6 - Agentes ansiolíticos mais empregados no tratamento de dor em pediatria

Agente	Dose
Diazepam	0,05 - 0,1mg/kg VO, IV 4/4 - 6/6h
Lorazepam	0,02 - 0,04mg/kg VO, IV 4/4 - 6/6h
Midazolam	0,05mg/kg IV (5min antes do procedimento) 0,3 - 0,5mg/kg VO (30-45 min antes do procedimento)

Antihistamínicos. Apresentam efeito sedativo, analgésico, profilático da enxaqueca, antiemético, anticolinérgico, antialérgico, anti-espasmódico, orexígeno e anestésico local⁶⁸. Potencializam o efeito sedativo e analgésico dos opióides e controlam a emese induzida por estes fármacos. A hidroxizine (0,5 - 1 mg/kg 4/4 - 6/6h) e a difenidramina (0,5-1 mg/kg 4/4 - 6/6h) são os mais empregados em pediatria.

Psicoestimulantes. As amfetaminas reduzem a intensidade da dor e aumentam o efeito da analgesia morfínica⁴⁶. Dextroamfetamina e metilfenidato (0,1 - 0,5 mg/kg 12/12h) são os mais empregados. Os principais efeitos colaterais são agitação, anormalidades no sono e anorexia. A última dose deve ser administrada ao início da tarde para não comprometer o sono.

Miorelaxantes. O baclofeno é um miorelaxante com efeito antineurálgico, utilizado no tratamento da espasticidade, cefaléia e neuralgias⁶⁸. O carisoprodo e a ciclobenzaprina são utilizados no tratamento das síndromes dolorosas miofasciais e fibromialgia⁷¹.

Corticosteróides. Os glicocorticóides são utilizados no tratamento da dor decorrente de lesões traumáticas e inflamatórias do sistema nervoso central e periférico, da dor músculo-esquelética e da dor associada a metástases. A prednisona e a prednisolona (6-10mg/m²) são os mais empregados.

Agonistas e antagonistas de serotonina. O sumatriptano⁹ por VO (50mg/0,75-1,5 m²) aborta crises agudas³⁷. A administração subcutânea de sumatriptano (60 mg/kg) é mais eficaz e causa menor índice de recorrência da dor em crianças com mais de 6 anos, talvez devido à maior biodisponibilidade em relação à VO³⁸.

Dihidroergotamina (20-40mg/kg) é superior ao placebo no tratamento das crises de enxaqueca, mas sem significância estatística.

Miscelânea. O flunarizina (bloqueador de canal de cálcio) e o propranolol (b-bloqueador) reduzem significativamente a frequência de episódios de enxaqueca⁵⁶.

A mexitelina, a fentolamina, a fenoxibenzamina, a clonidina, a guanetidina, a calcitonina e a capsaicina tópica ainda não foram adequadamente estudadas na população pediátrica.

PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS

• **Bloqueios anestésicos.** Os bloqueios anestésicos interrompem temporariamente as vias nervosas sensitivas e nociceptivas nos troncos, plexos e raízes nervosas e as vias neurovegetativas podendo estabelecer o diagnóstico, o prognóstico, sugerir a terapêutica e serem profiláticos para várias condições dolorosas^{10,12}. O alívio da dor, entretanto, geralmente é temporário. Os bloqueios terapêuticos são úteis no tratamento da dor intensa e de curta duração, enquanto outras medidas são instituídas também para analgesia temporária durante procedimentos operatórios, manipulações, execução de medidas de medicina física e para induzir melhora da perfusão tecidual em casos de isquemia¹³. Estes procedimentos reduzem a sensibilização das vias e centros nociceptivos^{10,73}.

Aplicação tópica de anestésicos locais no tegumento, olhos, ouvido, nariz ou boca proporciona rápido início de analgesia e possibilita a execução de procedimentos em neonatos. Os efeitos colaterais são reduzidos quando administrados em doses apropriadas e em locais corretos. O EMLA é uma mistura eutética de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5% é usado para reduzir a dor associada à venopunctura, canulação IV e para a execução de cirurgias superficiais tegumentares^{49,79}. A eficácia analgésica é menor em áreas com elevada perfusão vascular (a perfusão no calcanhar de neonatos é 2 a 3 vezes maior que no dorso da mão e na frente) pois o elevado fluxo tegumentar provoca rápido clareamento dos anestésicos tópicos. Anestésicos locais apresentados como geléias, pomadas ou aerossóis podem ser aplicados topicamente durante a execução da intubação ou nasotraqueal, do que resulta prevenção da dor faríngea provocada pelo procedimento. Os emplastos adesivos anestésicos locais também são eficazes na prevenção de dor pela venopunctura⁷⁴. A bupivacaína é o anestésico local de escolha no controle da dor pós-operatória devido ao seu longo período de ação⁵⁰.

A anestesia regional é usada regularmente nos neonatos prematuros e a termo para cirurgias. O bloqueio do nervo dorsal do pênis ou bloqueio em anel aliviam a

dor durante postectomias. Os bloqueios periféricos são empregados para aliviar a dor pós-operatória durante cirurgias de porte pequeno ou intermediário em neonatos; a dor pode ser aliviada com a infiltração do ferimento, bloqueios tronculares ou anestesia regional. A via de administração mais comum é a epidural ou espinal, especialmente quando a via sistêmica não é satisfatória ou há risco de sedação, depressão respiratória e outros efeitos colaterais. A bupivacaína e lidocaína são os anestésicos mais efetivos para a execução de bloqueios nervosos, mas podem causar reação local e sistêmica significativa¹⁴. Doses excessivas de anestésicos locais causam convulsões, arritmias e depressão cardíaca de difícil reversão.

Neonatos a termo e alguns neonatos prematuros podem beneficiar-se com a administração de morfina e fentanila e anestésicos locais (bupivacaína) por cateteres epidurais (lombares, caudais ou torácicos)⁶⁶. As infusões epidurais caudais são indicadas, especialmente em crianças com menos de 6 anos de idade e, as por via lombar e torácica, em crianças maiores. A punção do hiato sacral para administrar 30 a 40 mcg/kg de morfina a cada 6 a 12 horas, apresenta as mesmas vantagens do bloqueio epidural, exceto pelo fato de bloquear seletivamente as raízes lombares e sacrais envolvidas na

função vesical, retal e nos membros inferiores²³. É utilizada no alívio da dor anorretal e perineal porque, nesta faixa etária, o hiato sacral é amplo e permite introdução de um catéter cranialmente⁵⁸. Catéteres epidurais são recomendados durante período pós-operatório de cirurgias abdominais ou torácicas em crianças com idades superiores a 8 anos. A analgesia balanceada que combina a associação de anestésicos locais com morfínicos (cloridrato ou sulfato de morfina, meperidina, fentanila, tramadol, sulfentanila, alfentanila, buprenorfina, nalbufina) permite prolongar a analgesia epidural, reduzir as doses e os efeitos adversos dos anestésicos locais. Náuseas, vômitos, alentecimento da motilidade gastrointestinal, retenção urinária e depressão respiratória são adversidades desta técnica.

A administração intraperitoneal de lidocaína ou bupivacaína com adrenalina durante laparoscopia reduz a dor escapular pós-operatória^{4,67}. As infusões intrapleurais, os bloqueios plexulares braquiais, simpáticos lombares e dos troncos nervosos periféricos podem também ser indicados em pediatria⁵⁴. Os anestésicos locais administrados topicamente como aerossóis são indicados em casos de dor inguinal pós-herniorrafia ou como geléias ou pomadas em casos de postectomia (Quadro 7)⁶.

Quadro 7 - Anestésicos locais mais empregados em pediatria

Agente	Injeção única				Infusão prolongada	
	0-6 meses		>1 ano		0-6 meses	> 1 ano
	sem adrenalina	com adrenalina	sem adrenalina	com adrenalina		
Lidocaina	4mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	7mg/kg	0,8mg/kg/h	1,6mg/kg/h
Bupivacaína	1,6mg/kg	2mg/kg	2mg/kg	2,5mg/kg	0,2mg/kg/h	0,4mg/kg/h
Cloroprocaina	30mg/kg	30mg/kg	30mg/kg	30mg/kg	30mg/kg	30mg/kg

•**Anestésias gerais.** A cetamina é utilizada como analgésico adjuvante, profilático da cronificação da dor e como antineurálgica²⁷. Preserva os parâmetros respiratórios e não compromete a pressão arterial e a frequência cardíaca, mesmo em doentes hipovolêmicos²⁵. O protóxido de nitrogênio, é útil como analgésico de curta duração, durante a realização de curativos, transporte de doentes, fisioterapia pós-operatória e manipulações ortopédicas⁶⁹. O hidrato de cloral apresenta efeito sedativo e não compromete a função cardiocirculatória e respiratória^{58,73}. O isoflurano é agente analgésico inalatório seguro⁷⁵. O propofol e o etomidato possibilitam sedação suficiente para a execução de manobras em ambientes de terapia intensiva^{22,77}. Os

barbitúricos não exercem atividade analgésica; o tiopental produz amnésia durante período de tempo necessário para a realização de pequenos procedimentos⁷³.

MEDICINA FÍSICA

Os procedimentos de medicina física e reabilitação proporcionam conforto, corrigem as disfunções físicas, normalizam as anormalidades neurovegetativas e reduzem os medos associados à mobilização ou imobilização de segmentos do corpo⁵⁴. O relaxamento, a reeducação postural, a cinesioterapia e os meios físicos (massoterapia, hidroterapia, frio, calor, estimulação elétrica transcutânea,

Edição Especial

magnetoterapia, agulhamento seco) proporcionam alívio sintomático da dor possibilitando a redução da farmacoterapia, induzem relaxamento muscular, previnem deformidades e promovem reabilitação da função motora e neurovegetativa e redução do sofrimento tecidual^{18,29,32,34,43,53,54,86,87}. Os programas de atividade física visam à restauração da função, força e do trofismo muscular, ao desenvolvimento do senso de propriocepção, do movimento ordenado e eficiente, à flexibilização articular e à prevenção da síndrome do desuso⁵⁴. Muitos doentes com comprometimento da função neurológica, apresentam déficits sensitivos e motores do que resultam posturas inadequadas, retrações tendíneas, fixações articulares, atrofia musculares e tegumentares e escaras. A adoção de posturas anormais pode também ser devida a contrações musculares reflexas à dor visceral ou somática.

TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO DA DOR

Os procedimentos neurocirúrgicos antiálgicos são indicados quando o tratamento farmacológico, psicoterápico, fisiatríco e ou neuroanestésico não proporcionaram melhora satisfatória da sintomatologia ou causaram adversidades. A interrupção dos aferentes primários (rizotomias, neurotomias) devem ser prescritos no tratamento da dor por nocicepção, a interrupção de tratos e centros de processamento da dor no sistema nervoso central, (cordotomia, tratotomia de Lissauer e nucleotomia

da substância cinzenta do corno posterior da medula espinal, tálamo-mesencefalotomia) é eficaz em casos de dor por nocicepção ou desaferentação, as cirurgias do comportamento (cingulotomia, tratotomia subcaudata, capsulotomia anterior, hipotalamotomia) são indicadas em casos de aberrações psíquicas, a estimulação elétrica do sistema supressor (epidural, encefálica) é indicada em casos de dor por desaferentação e o implante de câmaras ou de bombas para infusão de drogas analgésicas no compartimento liquórico (espinal, cerebral) é recomendada em doentes que melhoraram com o emprego sistêmico de agentes morfínicos, miorrelaxantes ou outros fármacos mas apresentaram efeitos colaterais ou tolerância a eles^{80,81,82}.

CONCLUSÃO

Existem vários argumentos que justificam a necessidade do tratamento da dor em neonatos, latentes e em crianças nas várias faixas etárias. A estratégia do tratamento deve ser baseada na avaliação e na remoção dos fatores causais, quando possível. Vários medicamentos analgésicos antiinflamatórios, opióides e adjuvantes são disponíveis em pediatria. Os procedimentos psicocomportamentais e de medicina física são necessários, especialmente na fase de reabilitação e no estabelecimento de estratégias de enfrentamento da dor aguda ou crônica. Os procedimentos neurocirúrgicos funcionais e os procedimentos neuroanestésicos são indicados em condições especiais.

Okada, M., Teixeira, M.J., Miyagi, K.T. The treatment of pain in pediatrics. *Rev. Med.* (São Paulo), 80(ed. esp. pt.1):157-69, 2001.

ABSTRACTS: There are many evidences that the treatment of pain in pediatrics has humanitarian significance and prevents many physical and medical complications. The adequate evaluation and the treatment of causes are steps necessary for pain control. Inflammatory analgesic, opioids and adjuvants agents are very effective in pediatrics patients. Physical medicine and psychocomportamental procedures are very effective during the rehabilitation period and are tools that help patients to face acute and chronic pain. Neuroanesthetic and neurosurgical procedures may be useful in special conditions.

KEYWORDS: Child. Pain/therapy. Pain/rehabilitation. Neurosurgical procedures. Analgesia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anand, K.J.S., Hickley, P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl. J. Med.*, 317:1321-9, 1987.
2. Aynsley-Green, A., Platt, M.P.W. Biologia da dor e do estresse. Visão geral. In: Schechter, N.L., ed. *Clínicas pediátricas*. London, Baillière Tindall, 1995. v.3, p.447-63.
3. Baral, J. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatrics*, 82:135-6, 1988.
4. Baram, D., Smith, C., Stinson, S. Intraoperative etidocaine for reducing pain after laparoscopy tubal ligation. *J. Reprod. Med.*, 35:407-10, 1990.
5. Barr, R. Pain experience in children: developmental and clinical characteristics. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. London, Churchill Livingstone, 1994. p.739-65.
6. Bays, R.A., Barry, L., Vasilenko, P. The use of bupivacaine in elective inguinal herniorrhaphy as a fast and safe technique for relief of postoperative pain. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 173:433-7, 1991.

7. Berde, C.B., Beyer, J.E., Bournaki, M.C., Levin, C.R., Sethna, N.F. Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3-to-7-year-old children. *J. Pediatr.*, 119:136-41, 1991.
8. Berde, C.B., Masek, B. Pain in children. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. 4.ed. London, Churchill Livingstone, 1999. p.1463-77.
9. Birmingham, P.K., Tobin, M.J., Henthorn, T.K., Fisher, D.M., Berkelhmer, M.C., Smith, F.A., Fanta, K.B., Cote, C.J. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children an old drug with new recommendations. *Anesthesiology*, 87:244-52, 1997.
10. Bonica, J.J. Introduction of nerve blocks. In: Bonica, J.J., Ventafridda, V., ed. *Advances in pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1979. v.2, p.303-10.
11. Bonica, J.J. Postoperative pain. In: Bonica, J.J., ed. *The management of pain*. 2.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990. p.461-80.
12. Bonica, J.J., Teitz, C. Pain due to musculoskeletal injuries (including sports injuries). In: Bonica, J.J., ed. *The management of pain*. 2.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990.
13. Bridenbaugh, P.O. Patient management for neural blockade: selection, management premedication, and supplementation. In: Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O., ed. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 2.ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1988. p.191-212.
14. Bucher, H.U. Overview of procedural pain management in the newborn. Pain and management during infancy. *Res. Clin. Forums*, 20:45-52, 1998.
15. Candelehi, S., Romualdi, P., Spadaro, C., Spampinato, S., Ferri, S. Studies on the antinociceptive effect of intrathecal salmon calcitonin. *Peptides*, 6:273-6, 1985.
16. Cashman, J., McAnulty, G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. *Drugs*, 49:51-70, 1995.
17. Cedarbaum, J.M., Schleifer, L.S. Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.463-84.
18. Cohn, B.T., Draeger, R.I., Jackson, D.W. The effects of cold therapy in the postoperative management of pain in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sport Med.*, 17:344-9, 1989.
19. Collins, J.J., Holcombe, E.G., Kinney, H.C., Berde, C.B. Control of severe pain in children with terminal malignancy. *J. Pediatr.*, 126:653-7, 1995.
20. Shapiro, B.S. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr. Clin. North Am.*, 36:1029-45, 1989.
21. Collins, J.J., Berde, C.B. Management of cancer pain in children. In: Pizzo, P.A., Poplack, D.G., ed. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. p.1183-99.
22. Cork, R.C., Heaton, J.F., Campbell, C.E., Kihlstrom, J.F. Is there implicit memory after propofol sedation. *Br. J. Anaesth.*, 76:492-8, 1996.
23. Cousins, M.J. Acute and postoperative pain. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. 3.ed. London, Churchill Livingstone, 1994. p.357-86.
24. Curry, B.D. Patient controlled epidural analgesia in obstetric anaesthetic practice. *Pain*, 57:125-8, 1994.
25. Deshpande, J.K., Tobias, J.D. *The pediatric pain handbook*. St. Louis, Mosby, 1996. 387p.
26. Ding, W., White, P.F. Comparative effects of ketorolac, desocine and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. *Anesthes. Analg.*, 75:556-71, 1992.
27. Eide, P.K. Ketamine produces specific types of pain relief. *Pain*, 72:290-1, 1997.
28. Fessell, T.M., Dodd, F. Functional chemistry of primary afferent neurons. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. 3.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989. p.82-9.
29. Gal, P.L., Kaziyama, H.H.S., Lin, T.Y., Teixeira, M.J., Corrêa, C. Síndrome miofascial: abordagem fisiátrica. *Arq. Bras. Neurocirurg.*, 10:4-6, 1991.
30. Giannini, E., Brewer, E., Miller, M. et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 117:645-52, 1990.
31. Gourlay, G.K., Wilson, P.R., Glynn, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesia*, 57:458-67, 1982.
32. Grossman, R.G., Lawhon, G. Individualized supportive care to reduce pain and stress. In: Anand, K.J.S., McGrath, P.J., ed. *Pain in neonates*. Amsterdam. Elsevier, 1993. p.232-54.
33. Haberken, C.M., Lynn, A.M., Geiduschek, J.M. et al. Epidural and intravenous bolus morphine for postoperative analgesia in infants. *Can. J. Anaesth.*, 43:1203-10, 1996.
34. Haldeman, S. Manipulation and massage for the relief of pain. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. 2.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989. p.942-51.
35. Halpern, L.M. Analgesic drugs into the management of pain. *Arch. Surg.*, 112:861-9, 1977.
36. Hämäläinen, M.L., Hoppu, K., Valkeila, E., Santavuori, P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Neurology*, 48:103-7, 1997c.
37. Hämäläinen, M.L., Hoppu, K., Santavuori, P. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr. Neurol.*, 16:114-7, 1997b.
38. Hämäläinen, M.L., Hoppu, K., Santavuori, P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*, 48:1100-03, 1997.
39. Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, R.E., Sullivan, J.J. Postoperative analgesia in children: a prospective study of intermittent intramuscular injections versus continuous intravenous infusion of morphine. *J. Pediatr. Surg.*, 25:185-91, 1990.
40. Hurwitz, E.S., Barrett, M.J., Bregman, D., Gunn, W.J., Pinsky, P., Schonberger, L.B., Drage, J.S., Kaslow, R.A., Burlington, D.B., Quinlan, G.V. et al. Public Health Service Study of Reye's Syndrome and Medications. *JAMA*, 257:1905-11, 1987.

Edição Especial

41. Insel, P.A. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.638-81.
42. Karl, H.W., Tyler, D.C., Krane, E.J. Respiratory depression after low-dose caudal morphine. *Can. J. Anaesth.*, 43:1065-7, 1996.
43. Jaffe, J.H., Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.485-521.
44. Joshi, G.P. Postoperative pain management. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 32:113-26, 1994.
45. Joshi, G.P., McCarroll, S.M., Cooney, C.M. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J. Bone Joint Surg.*, 74-B:749-51, 1992.
46. Joshi, J.H. Amphetamine therapy for enhancing the comfort of terminally ill patients (PTS) with cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1:c-213, 1982.
47. Judkins, J.H., Dray, T.G., Hubbell, R.N. Intraoperative ketorolac and posttonsillectomy bleeding. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 122:937-40, 1996.
48. Kluger, M.T., Ohn, H. Narcotics in acute pain. *Austr. Fam. Phys.*, 18:1529-36, 1989.
49. Koren, G., Jacobson, S. Developmental considerations in the clinical pharmacology of analgesics. In: Schechter, N.L., Berde, C.B., Yaster, M., ed. *Pain in infants, children, and adolescents*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.33-8.
50. Larsson, B.A., Lonnqvist, P.A., Olsson, G.L. Plasma concentrations of bupivacaine in neonates after continuous epidural infusion. *Anesth. Analg.*, 84:501-5, 1997.
51. Leavens, M.E., Hill, C.S. Jr, Cech, D.A., Weyland, J.B., Weston, J.S. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J. Neurosurg.*, 56:241-5, 1982.
52. Lesko, S., Mitchell, A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practioner-based randomized clinical trial. *JAMA*, 273:929-33, 1995.
53. Levine, J.D., Gormley, J., Fields, H.L. Observations on analgesic effects of needle puncture (acupuncture). *Pain*, 2:149-59, 1976.
54. Lin, T.Y. *Distrofia simpático-reflexa e causalgia. Estudo clínico e terapêutico*. São Paulo, 1995. 299p. Dissertação (mestrado) - São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
55. Lin, Y.C., Susman, H.H., Benitez, W.E. Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Pediatr. Anaesth.*, 7:457-9, 1997.
56. Linder, S.L. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache*, 36:419-22, 1996.
57. McGrath, P.A. Psychological aspects of pain perception. In: Schechter, N.L., Berde, C.B., Yaster, M., ed. *Pain in infants, children, and adolescents*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.39-63.
58. McGrath, P.A., Cohen, D.E., Fowler-Kerry, S., McIntoshi, N. Controlling children's pain: a practical approach to assessment and management. In: Campbell, J.N., ed. *Pain and updated review*. Seattle, IASP Committee on Refresher Courses, 1996. p.157-70.
59. McQuay, H.J., Tramer, M., Nye, B.A., Carroll, D., Wiffen, P.J., Moore, R.A. A sistematic review of antidepressants in neurophatic pain. *Pain*, 68:217-27, 1996.
60. Maunuksela, E., Saarinen, U.M., Lähteenoja, K.M. Prevalence and management of terminal pain in children with cancer: five year experience. In: Tyler, D.C., Krane, E.J., ed. *Advances in pain research therapy*. New York, Raven Press, 1990. p.383-90.
61. Max, M.B. Treatment of postherpetic neuralgia: antidepressants. *Ann. Neurol.*, 35:50-3, 1994.
62. Max, M.B., Lynch, A.S., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B., Dubner, R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Eng. J. Med.*, 326:1250-6, 1992.
63. Modig, J. Respiration and circulation after total hip replacement surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 20:225, 1976.
64. Monks, R., Merskey, H. Psychotropic drugs. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989. p.702-21.
65. Moote, C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs*, 44(Suppl. 5):14-30, 1992.
66. Murrel, D., Gibson, P.R., Cohen, R.C. Continuous epidural analgesia in newborn infants undergoing major surgery. *J. Pediatr. Surg.*, 23:548-52, 1993.
67. Narchi, P., Benhamou, D., Fernandez, H. Intraperitoneal local anesthetic for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet*, 338:1569-70, 1991. 603p.
68. Omoigui, S. *The pain drugs handbook*. St. Louis, Mosby, 1995.
69. Peterson, T.D., Kerns, D.E. Prehospital pain control nitroux oxide inhalation. *Iowa Med.*, 15-17, 1989.
70. Pimenta, C.A.M., Teixeira, M.J., Correa, C.F., Fukuda, C.L. Analgesia peridural: experiência do ambulatório de dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev. Bras. Cancerol.*, 39:191-6, 1993.
71. PR Vade-mécum. São Paulo, Soriak, 1997.
72. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*. Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1991.
73. Ready, L.B., Edwards, W.T. *Management of acute pain: a pratical guide*. Seattle, IASP Publications, 1992.
74. Robieux, I., Eliopoulos, C., Hwang, P., Greenberg, M., Blanchette, V., Olivieri, N., Klein, N., Koren, G. Pain perception and effectiveness of the eutectic mixture of local anesthetics in children undergoing venipuncture. *Pediatr. Res.*, 32:520-3, 1992.
75. Scott, N.B., Mogensen, T., Bigler, D., Kehlet, H. Comparison of the effects of continous intrapleural vs epidural administration of 0.5% bupivacaine on pain, metabolic response and pulmonay function following cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 33:535-9, 1989.

76. Sethna, N.F. Pharmacotherapy in long-term pain. In: McGrath, P.J., Allen Finley, G., ed. *Chronic and recurrent pain in children and adolescents*. Seattle, IASP Press 1999. p.243-66. (Progress in Pain Research and Management, v. 13).
77. Spencer, E.M., Willatts, S.M. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: Efficacy and safety. *Intensive Care Med.*, 18:415-21, 1992.
78. Stevens, B.J. Management of painful procedures in the newborn. *Curr. Opin. Pediatr.*, 8:102-7, 1996.
79. Taddio, A., Olsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., Koren, G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101:E1, 1998.
80. Teixeira, M.J. Tratamento neurocirúrgico da dor. In: Raia, A.A., Zerbini, E.J., ed. *Clínica cirúrgica Alípio Correa Netto*. 2.ed. São Paulo, Sarvier, 1988, v.2, p.541-72.
81. Teixeira, M.J. Dor crônica. In: Nitrini, R., ed. *Condutas em neurologia - 1989-1990*. São Paulo, Clínica Neurológica, 1989. p.143-8.
82. Teixeira, M.J. *A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desferentação*. São Paulo, 1990. 256p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
83. Teixeira, M.J. Aspectos gerais do tratamento da dor. *Rev. Med.* (São Paulo), 76:46-7, 1997.
84. Teixeira, M.J., Figueiró, J.A.B., Lin, T.Y., Pimenta, C.A.M. Tratamento multidisciplinar do doente com dor. In: Carvalho, M.M.J. São Paulo, Summus, 1999. p.87-139.
85. Thompson, K., Varni, J. A developmental cognitive-behavioral approach to pediatric pain assessment. *Pain*, 25:283-96, 1986.
86. Truker, G.T., Mather, L.E. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O., ed. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 2.ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988. p.47-110.
87. Tyler, E., Caldwell, C., Chia, J.N. Transcutaneous electrical nerve stimulation: an alternative approach to the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.*, 61:449-56, 1982.
88. Vetter, T., Heiner, E. Intravenous ketorolac as an adjuvant to pediatric patient-controlled analgesia with morphine. *J. Clin. Anesth.*, 6:110-13, 1994.
89. Yaffe, S.J., Jucham, M.R. Perinatal pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol.*, 14:219-38, 1974.
90. Watson, C.P. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J. Pain Symptom. Manage.*, 9:392-405, 1994.
91. White, P.F. Subcutaneous - PCA: an alternative to IV PCA for postoperative pain management. *Clin. J. Pain*, 6:297-300, 1990.