

Linee guida per la prevenzione ed il trattamento del dolore nel neonato

A cura di

PAOLA LAGO, DANIELE MERAZZI, ELISABETTA GARETTI

In collaborazione con

GINA ANCORA, LUISA PIERAGOSTINI, CARLO VALERIO BELLINI,
ANNA PIRELLI, LUIGI MEMO, MARISA PUGLIESE

Seconda edizione

Gruppo di Studio di Analgesia e Sedazione
Società Italiana di Neonatologia

Prima edizione: 2005
Seconda edizione: 2008

© Copyright 2005 by CLEUP sc
'Coop. Libreria Editrice Università di Padova'
Via Belzoni, 118/3 – Padova (Tel. +39 049 650261)
www.cleup.it

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione e adattamento,
totale o parziale, con qualsiasi mezzo (comprese
le copie fotostatiche e i microfilm) sono riservati.

Stampato mese di aprile 2008 presso la CLEUP sc
"Coop. Libreria Editrice Università di Padova"
Via G. Belzoni, 118/3 – Padova (Tel. 049/650261)

Grafica di copertina:
Alchimia Design srl
Via Tiziano, 13 - Mogliano Veneto (Tel. +39 041 4566250)

INDICE

PREFAZIONE	5
INTRODUZIONE	7
METODOLOGIA	9
 PARTE I	
Puntura da tallone	15
Venipuntura e posizionamento di CVP	18
Intubazione tracheale	20
Ventilazione meccanica	26
Sindrome da astinenza	28
Rachicentesi	34
Posizionamento di drenaggio pleurico	40
<i>Procedure chirurgiche in TIN</i>	43
Incannulazione Venosa centrale chirurgica	44
Legatura chirurgica del PDA	47
Intervento di crioterapia per ROP	49
Intervento di laseterapia per ROP	50
<i>Analgesia e sedazione nel post-operatorio</i>	51
La valutazione del dolore nel neonato	56

PARTE II

Approccio alle cure palliative in epoca neonatale..... 59

APPENDICE I

Classificazione livelli di evidenza e forza
delle raccomandazioni 69

APPENDICE II

Score di Finnegan 73

APPENDICE III

Farmaci di maggiore utilizzo nell'analgesia/sedazione/
anestesia del neonato 75

CONCLUSIONI 79

RINGRAZIAMENTI 81

BIBLIOGRAFIA 83

PREFAZIONE

Nonostante le sempre maggiori evidenze che il dolore acuto e ripetitivo nel neonato ed in particolare nel pretermine è causa di alterazioni fisiologiche, comportamentali, ormonali ed endocrine, con potenziali effetti deleteri a breve e lungo termine, ancora frequentemente i neonati ricoverati nelle Terapie Intensive Neonatali (TIN) sono esposti precocemente a stimoli dolorosi non controllati per procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche.

Scopo di questo lavoro è quello di mettere a disposizione degli operatori delle TIN Italiane, Linee Guida basate sull'evidenza per il trattamento adeguato delle più frequenti procedure invasive in epoca neonatale. La forza di ogni raccomandazione è stata definita dal consenso dei componenti il Gruppo di Studio di Analgesia e Sedazione nel Neonato operante nell'ambito della Società Italiana di Neonatologia che ha prodotto il documento ed è allineata alla metodologia del Piano Nazionale Linee Guida.

Il documento è strutturato in moduli, uno per ciascuna procedura invasiva, contenente le indicazioni per un adeguato approccio alla analgesia e sedazione ed è la revisione del precedente lavoro pubblicato in monografia nel settembre 2005 già approvato del Direttivo SIN.

Con questo lavoro intendiamo diffondere e condividere queste raccomandazioni con quanti sono quotidianamente impegnati nella cura del neonato, consapevoli che una adeguata prevenzione e controllo del dolore in TIN deve essere parte integrante delle cure offerte al neonato ricoverato, come espressione di buona pratica clinica. Il riconoscimento delle fonti di dolore e la sua continua valutazione come 5° parametro vitale dovrebbero essere eseguiti di routine da medici ed infermieri nella loro attività quotidiana e rappresentare uno dei capisaldi del miglioramento dei percorsi terapeutici ed assistenziali nelle Neonatologie Italiane.

Paola Lago

Segretario Nazionale GdS di Analgesia e Sedazione nel Neonato
Società Italiana di Neonatologia

INTRODUZIONE

Le conoscenze scientifiche degli ultimi anni hanno aggiunto sempre più consistenti evidenze che il neonato, anche se pretermine, è molto sensibile allo stimolo nocicettivo a cui risponde con una reazione fisiologica e comportamentale ben evidente e con una cascata ormonale e metabolica, il cui ripetersi può comportare effetti destabilizzanti a breve e medio termine. (1-2) Questa vulnerabilità e fragilità allo stimolo doloroso soprattutto del neonato pretermine sono spiegabili dal punto di vista neurofisiologico con il fatto che, nonostante un apparato sensoriale per la nocicezione ben sviluppato a partire dal secondo trimestre di gravidanza, i sistemi discendenti inibitori e i loro neurotrasmettitori preposti alla modulazione delle afferenze nocicettive sono deficitari ed immaturi fino anche a dopo la nascita a termine. (3) Esistono inoltre sempre più segnalazioni sugli effetti a lungo termine di una esposizione precoce e ripetitiva a stimolazioni nocicettive in un momento così delicato e fondamentale per lo sviluppo del sistema nervoso. Sono state evidenziate modificazioni comportamentali a distanza di tempo e riduzioni di volume delle aree cerebrali sensitive in ex pretermine ricoverati in TIN, simili a quelle evidenziate nel modello sperimentale di ratto di pari età gestazionale, sottoposto a stimoli dolorosi precoci e reiterati. (4-5)

Nonostante queste evidenze accumulate, il trattamento del dolore da procedura rimane attualmente limitato nel neonato. Ci sono dati che riportano come un neonato ricoverato in TIN viene sottoposto in media a 14 procedure dolorose al giorno. (6) Inoltre sempre più frequentemente nelle nostre TIN vengono eseguite manovre chirurgiche come la legatura del PDA, il trattamento per la ROP, il posizionamento di catetere venoso centrale con isolamento vasale.

È desolante constatare come la maggior parte di queste procedure siano ancora eseguite senza un'adeguata analgesia e sedazione. Da una recente indagine epidemiologica sulle pratiche di analgesia e sedazione svolta dal Gruppo di Studio (GdS) di Analgesia e Sedazione nel Neonato presso le TIN Italiane, emerge che i centri che hanno prodotto delle proprie linee guida scritte sono la minoranza e che un adeguato controllo del dolore viene eseguito in maniera incostante e variabile a seconda della procedura e dell'operatore. (7) Con questo lavoro il GdS si è prefisso l'obiettivo di fornire un consenso sulle pratiche di analgesia e sedazione da applicare nelle più frequenti procedure dolorose nel neonato.

METODOLOGIA

Obiettivi e destinatari

L'obiettivo delle presenti Linee Guida (revisione di quelle pubblicate nel 2005) è quello di fornire a tutti gli operatori delle neonatologie uno strumento di riferimento valido ed aggiornato per l'applicazione e l'implementazione delle tecniche di analgesia e sedazione da utilizzare in corso di procedure dolorose sul neonato, basate sulle evidenze scientifiche oggi disponibili.

I destinatari sono tutti gli operatori delle Terapie Intensive Neonatali e Neonatologie e la loro pubblicazione rappresenta uno strumento valido di diffusione della cultura e promozione dell'uso delle tecniche di analgesia e sedazione applicate al neonato, come standard di buona pratica clinica. Forniscono infatti una guida per tutti coloro che quotidianamente sono coinvolti nella cura del neonato nell'ottica di un miglioramento assistenziale continuo, anche se devono essere adattate e validate nella specificità delle singole realtà locali.

Fasi di sviluppo delle Linee Guida

Queste linee guida sono state prodotte dagli Autori, partecipanti del GdS Analgesia e Sedazione nel Neonato, della Società Italiana di Neonatologia. Il lavoro è stato diviso in moduli, uno per ciascuna manovra invasiva. Un "panel" di esperti

costituito da medici ed infermieri ha effettuato la revisione e discussione della letteratura per ogni singola procedura. Per la ricerca dei lavori scientifici pubblicati sull'argomento sono state utilizzate le banche dati internazionali disponibili. La ricerca è stata fatta consultando: Medline database (via PubMed) dal 1966 al 2008, EMBASE dal 1980 al 2007, CINAHL dal 1982 al 2007, la Cochrane Library fino al Issue 1 del 2008, utilizzando sia i termini Mesh sia parole libere nelle differenti combinazioni: infant-newborn, neonates, pain, analgesia, stress, sedation, anesthesia, premedication. Inoltre per alcune procedure si sono utilizzati i termini specifici per i farmaci interessati (es. muscle relaxants, fentanyl, morphine, opioids etc.)

Le informazioni e le indicazioni derivanti dagli studi più rilevanti presenti in letteratura sono stati presentati alle riunioni del GdS e discussi dagli esperti presenti al fine di raggiungere il consenso e di definire la raccomandazione più adeguata per ogni specifico modulo. Successivamente il documento è stato sottoposto a revisione critica da parte di un team di esperti multidisciplinare costituito da pediatri-neonatologi, anestesisti, psicologi, rappresentanti delle associazioni dei genitori ed è stato sottoposto a validazione dal GdS sulla Qualità delle Cure della SIN.

L'attribuzione del livello di evidenza e del grado di raccomandazione si è basata sulla classificazione del Piano Nazionale per le Linee Guida (PNLG, Commissione congiunta Istituto Superiore di Sanità ed Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Manuale Metodologico 2004) (8). I livelli di prova sono attribuiti in base al tipo di studio (dal tipo I: prove ottenute da studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemati-

che di studi randomizzati, fino al tipo VI che sono prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinione di membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida). La forza della raccomandazione è identificata dalle lettere dell'alfabeto: da A (l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità anche se non necessariamente di tipo I o II) ad E (si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura). Per un confronto internazionale si è deciso di mantenere anche la forza della raccomandazione secondo il grading proposto dal SIGN (9) che fa diretto riferimento ai livelli di evidenza scientifica (Vedi appendice I): la forza delle raccomandazioni è quindi differenziata nel testo come SIGN e PNLG.

Nella prima stesura delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo proposto dalla SIN con la collaborazione dell'epidemiologo (10) integrato nel documento attuale con gli indirizzi presenti nel documento dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Sicurezza dell'applicazione delle LG

I problemi derivanti dall'applicazioni di queste raccomandazioni sono legati agli eventuali effetti collaterali dei farmaci. È comunque importante precisare che l'analgesia e la sedazione in generale e nel neonato in particolare, devono essere somministrati da personale esperto, capace di riconoscere immediatamente e trattare adeguatamente ogni complicanza cardiorespiratoria, incluse la depressione respiratoria, l'apnea con

conseguente bradicardia e desaturazione, la parziale ostruzione delle vie aeree, l'ipersalivazione. Sono essenziali le conoscenze di farmacologia e farmacodinamica dei farmaci utilizzati, che esulano dallo scopo di questa trattazione. Inoltre gli utilizzatori devono essere in grado di mantenere la pervietà delle vie aeree e assistere la ventilazione qualora necessario. È quindi importante che nell'utilizzare farmaci maggiori per l'analgia e la sedazione siano sempre disponibili e di facile accesso il materiale e i farmaci dell'urgenza. Per le procedure maggiori in genere è prevista la presenza di almeno due persone esperte in genere un medico ed una infermiera: il medico in genere sovrintende la somministrazione dei farmaci e poi esegue la procedura, mentre l'infermiera monitorizza i parametri vitali e il livello di analgesia e sedazione e assiste il medico nella procedura. È stata messa a punto una scheda per ciascuna manovra invasiva di rilevazione degli effetti collaterali, che ci consentirà di valutare la loro incidenza ed entità. L'applicazione di queste raccomandazioni non prevede costi aggiuntivi se non quelli dei farmaci per altro già utilizzati nelle TIN.

Indipendenza Editoriale

I componenti del gruppo di lavoro che ha elaborato queste linee guida non si trovano in posizione di conflitto di interesse. Il supporto finanziario per la stampa delle linee guida non ha influenzato il contenuto delle raccomandazioni finali.

Disseminazione ed implementazione

Le strategie utilizzate per diffondere e trasferire nella pratica clinica queste raccomandazioni sono state:

- Realizzazione, diffusione e revisione della presente monografia
- Pubblicazione online sui siti della SIN (www.SIN-neonatologia.it) e del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova (www.pediatria.unipd.it/ricerca)
- Inserimento delle Linee Guida nei sistemi certificati di gestione della Qualità e di Accreditamento
- Inserimento delle Linee Guida in obiettivi aziendali
- Presentazione a congressi, riunioni scientifiche, corsi di formazione

Il documento è stato approvato dal Direttivo della SIN e rappresenta la prima revisione determinata dalla pubblicazione di evidenze scientifiche rilevanti sull'argomento negli ultimi due anni. Si prevede comunque una loro revisione delle LG a scadenza triennale.

Nella prima edizione le raccomandazioni originarie erano state realizzate per sei procedure invasive (puntura da tallone, venipuntura e posizionamento di catetere percutaneo, intubazione tracheale, ventilazione meccanica, rachicentesi e drenaggio pleurico) e per tre procedure chirurgiche eseguite spesso in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) (legatura chirurgica del Dotto Arterioso di Botallo, posizionamento di catetere venoso centrale per via chirurgica e laser/crioterapia per la retinopatia della prematurità) ed infine per il controllo del dolore postoperatorio.

Le raccomandazioni della presente revisione sono state integrate con alcuni nuovi argomenti come la sindrome da astinenza neonatale, lo screening per la retinopatia della prematurità e le cure palliative in ambito neonatale.

Per ogni procedura, vengono indicate le misure non farmacologiche, costituite da interventi di carattere ambientale e dall'uso del succhiotto con saccarosio o latte materno associato a tecniche di distrazione, e le opzioni farmacologiche, la cui associazione può avere effetti addittivi o sinergici nel controllo del dolore e dello stress derivante dalla procedura.

Nelle manovre programmabili, come per esempio il prelievo di sangue o posizionamento di accesso vascolare, si dovrebbe ottenere, prima della procedura, lo stato basale ottimale di veglia tranquilla, senza interrompere, se possibile uno stato di sonno. È raccomandabile programmare la manovra lontano dai pasti e da altre procedure dolorose invasive ed eseguirla in ambiente calmo e rilassato, con riduzione dell'inquinamento ambientale dovuto a luci e rumori; durante la procedura garantire al neonato un contenimento adeguato e confortevole (es. in telini riscaldati). Al termine della manovra dolorosa-stressante, continuare con manovre di contenimento e di monitoraggio dei parametri vitali, fino al ritorno allo stato basale. Si consiglia di non programmare altre manovre invasive nelle due ore successive.

PARTE I

PUNTURA DA TALLONE

Considerare l'uso della venipuntura piuttosto che il prelievo dal tallone nei neonati a termine e nei prematuri di maggior peso, perché è meno dolorosa e più efficace in mani esperte (11-12), anche se questo approccio può essere non applicabile in caso di prematurità estrema. **Raccomandazione A** (PNLG e SIGN).

Interventi ambientali

- A. Non è indicato riscaldare previamente il tallone per facilitare l'arrivo di sangue nella zona, soprattutto se si usano lancette automatizzate. (13-14) **Raccomandazione C** (PNLG e SIGN).
- B. Mettere in atto manovre utili a distrarre il neonato e a fornire stimoli che competano con l'arrivo dell'afferenza nocicettiva alla corteccia cerebrale, come la saturazione sensoriale. (15) **Raccomandazione B** (PNLG e SIGN) Queste manovre possono essere svolte dalla madre o da un operatore. Il coinvolgimento della madre è raccomandabile attraverso il contatto pelle-pelle (16) o l'allattamento durante il singolo prelievo o la somministrazione di sostanza dolce e distrazione (17) **Raccomandazione B** (PNLG e SIGN). L'efficacia dell'allattamento al seno nelle procedure dolorose ripetute non è stato valutato. (18-19) **Raccomandazione C** (PNLG).

- C. Usare una lancetta a molla automatica completamente re-
traibile (tipo Tenderfoot) e non quelle manuali. (20-21) **Raccomandazione B** (PNLG e SIGN).
- D. Non spremere il tallone, poiché è il momento più doloroso
della procedura. **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccoman-
dazione D** (SIGN).

Interventi non farmacologici

In letteratura sono state usate varie sostanze dolci per otte-
nere un effetto analgesico e varie concentrazioni di zucchero.
Le più usate sono saccarosio e latte materno. (19, 22-23) **Rac-
comandazione A** (PNLG e SIGN).

Anche la soluzione glucosata è risultata efficace ma con un
livello di evidenza più basso. (24-25) **Raccomandazione B**
(PNLG e SIGN).

Si raccomanda di utilizzare le soluzioni a concentrazione più
bassa nel prematuro, data l'elevata osmolarità delle soluzioni
più concentrate (24-33%). **Raccomandazione B** (PNLG) **Rac-
comandazione C** (SIGN).

L'utilizzo della suzione non nutritiva sembra agire sinergica-
mente con l'effetto della sostanza dolce. (26) **Raccomandazio-
ne B** (PNLG e SIGN).

Interventi farmacologici

L'uso dell'EMLA sul tallone non è indicato in quanto ineffica-
ce. (27) **Raccomandazione E** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN)

La somministrazione di paracetamolo prima della procedu-
ra non è indicata in quanto inefficace. (28) **Raccomandazione
E** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN).

Tabella 1.

Analgesia e sedazione in corso di puntura da tallone.

- Posizione adeguata e contenuta in telini caldi.
- Ambiente tranquillo.
- Perfusiones del tallone adeguata.
- Possibilmente lontano dai pasti e da altre procedure dolorose invasive.
- Considerare l'uso della venipuntura in alternativa.
- Succhiotto con saccarosio al 12%, 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine o latte materno, 2 minuti prima della procedura.
- Mettere in atto manovre atte a distrarre il neonato e a fornire stimoli che competano con l'arrivo del dolore alla corteccia cerebrale (saturazione sensoriale).
- Considerare la possibilità di coinvolgere la madre nelle operazioni, eventualmente anche tramite il contatto pelle-pelle, l'allattamento durante il prelievo o la somministrazione di sostanza dolce.
- Usare una lancetta a molla automatica (tipo Tenderfoot) e non quelle manuali.
- Non spremere il tallone.
- Accompagnare il neonato nel ritorno allo stato basale di benessere, con adeguato contenimento e tecniche consolatorie.
- Non programmare possibilmente altre manovre invasive per almeno le due ore successive la manovra.

VENIPUNTURA E POSIZIONAMENTO DI CATETERE CENTRALE PERCUTANEO

Mettere in atto tutti gli interventi ambientali (punto B) e gli interventi non farmacologici precedentemente indicati per la puntura da tallone. **Raccomandazione A** (PNLG e SIGN)
Preferire agocannule di piccolo calibro G 24-26, ove possibile.

Interventi farmacologici locali

Se è possibile programmare la procedura e non siamo in presenza di un'urgenza, applicare crema EMLA 0.5-1 gr (1/5 di tubetto) per 30-60 minuti prima del prelievo con un bendaggio occlusivo non aderente alla cute per non provocare dolore al momento di rimuoverlo e segnare l'ora di applicazione sul bendaggio occlusivo. (29-32) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione A** (SIGN)

Nel periodo di applicazione controllare ogni 15' la presenza di reazioni locali (iperemia, arrossamento, aree di vasocostrizione cutanea), che possono verificarsi a causa dell'applicazione dell'anestetico locale. (33)

Si ricorda che in Italia l'uso dell'EMLA è ammesso nel neonato maggiore di 37 settimane, ma nel pretermine, nonostante esistano studi pubblicati da tempo che ne attestano la sicurezza in relazione soprattutto al possibile aumento della metaemoglobinemia, il suo uso è al momento "off-label". Tuttavia in base alla nostra esperienza e ai dati della letteratura, ci sentiamo di consigliarla su cute integra, dopo la prima settimana di vita anche nel prematuro, controllando attentamente ogni 15 minuti durante il tempo di contatto, la comparsa di reazio-

Tabella 2.

Analgesia e sedazione in corso di venipuntura e posizionamento di catetere venoso percutaneo.

VENIPUNTURA E POSIZIONAMENTO DI CVP

- Posizione adeguata e contenuta in telini riscaldati.
- Ambiente tranquillo.
- Possibilmente lontano dai pasti e da altre procedure dolorose invasive.
- EMLA 0.5-1 gr con bendaggio occlusivo per 30-60 minuti.
- Succhiotto con saccarosio al 12%, 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine o latte materno, 2 minuti prima della procedura.
- Considerare bolo di Fentanile 1-2 mcg/Kg ev lento se neonato intubato.
- Usare agocannule di piccolo calibro, G24 o G26, ove possibile.
- A fine procedura continuare con manovre di contenimento e con il monitoraggio dei parametri fisiologici, fino al ritorno allo stato basale.
- Non programmare altre manovre invasive per almeno le due ore successive la manovra.

ni locali e semmai riducendo il tempo di applicazione. Si ricorda che la profondità dell'anestesia dipende dalla durata del contatto. **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

L'uso di altri anestetici sembra efficace, ma mancano sicuri dati sul neonato e la disponibilità dei preparati commerciali in Italia (Ametocaina al 4%, Ela-max –4% lidocaina liposomiale, patch di tetracaina). (34-35)

Interventi farmacologici sistemici

In alcune situazioni particolari qualora le tecniche non farmacologiche risultino inefficaci può essere indicato nel neonato ventilato l'utilizzo di una analgesia sistemica a base di oppioidi in bolo (fentanile 1–2 mcg/Kg). (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN)

INIEZIONI INTRAMUSCOLO

Ove è possibile, prediligere la via endovenosa per la somministrazione di farmaci nel neonato. Per l'immunoprofilassi neonatale e la somministrazione di Vitamina K, è indicato contenere il neonato ed utilizzare gli interventi ambientali e non farmacologici precedentemente indicati per la puntura da tallone. **Raccomandazione A** (PNLG) **Good Practice Points** (SIGN)

INTUBAZIONE TRACHEALE

L'intubazione tracheale è una procedura molto stressante, dolorosa e potenzialmente traumatica per le vie aeree.

La premedicazione con sedativi, analgesici e miorilassanti è una pratica standardizzata nell'intubazione del bambino e dell'adulto, ma ancora non molto diffusa nel neonato. L'analisi della letteratura internazionale ed in particolare i trials clinici randomizzati (RCT) dimostrano che l'intubazione endotracheale nei neonati sottoposti a premedicazione è significativamente *più agevole* (minori lesioni a carico delle vie aeree), *più rapida* (inferiore durata della procedura e minor numero di tentativi) *più sicura* con minori fluttuazioni dei parametri vitali potenzialmente pericolose (desaturazione e bradicardia, aumento della pressione endocranica) e *meno dolorosa*. (37-38) **Raccomandazione A** (SIGN e PNLG)

Quindi come definito dal Consensus Internazionale (36), l'intubazione tracheale senza analgesia e sedazione dovrebbe essere riservata solo nell'ambito della rianimazione neonatale in sala parto o nelle rare condizioni in cui il neonato non ha un accesso venoso ed è in pericolo di vita.

In questo caso potrebbe essere consigliato l'uso di Lidocaina all' 1% diluita 1:2 (1 mg/0.2 ml, max 5 mg/Kg) spruzzata, con sondino o erogatore adattato per il neonato nelle coane, sul faringe e sulle corde vocali. (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN)

Nell'intubazione per via nasale si è dimostrato sicuro lubrificare il tubo e le narici con modeste quantità (0.3ml/Kg) di lidocaina gel 2% (20 mg/ml) rispettando le dosi massime. (39) **Raccomandazione D** (PNLG e SIGN)

Nel caso di intubazione tracheale elettiva, prima e dopo l'intubazione si raccomanda l'applicazione di tutte le manovre di contenimento per ridurre lo stress del neonato e favorire la sua stabilizzazione.

L'occorrente per l'intubazione ed i farmaci opportunamente diluiti, devono essere preparati prima dell'inizio della procedura.

Nell'intubazione del neonato sono stati usati numerosi farmaci con diversi schemi posologici. Non c'è attualmente però, un consenso unanime sulla premedicazione ottimale da proporre né finora è stata dimostrata la superiorità di alcun schema terapeutico.

Elenchiamo di seguito gli schemi farmacologici che in letteratura hanno riportato le maggiori evidenze scientifiche, prendendo in considerazione sia gli studi comparativi verso l'intubazione senza premedicazione, sia gli RCT che hanno confrontato le differenti strategie tra loro.

A. Atropina + Oppioide + Miorilassante è uno degli schemi farmacologici più efficace e diffuso. L'atropina evita la bradicardia da stimolazione vagale e riduce le secrezioni, gli oppioidi (fentanile) danno analgesia e attenuano l'incremento della pressione arteriosa, i miorilassanti annullano il contrasto del neonato alla manovra e contengono l'incremento della pressione intracranica. (40-42) **Raccomandazione A** (PNLG) **Raccomandazione B** (SIGN)

I dosaggi del **fentanile** vanno calibrati in base all'EG e all'età postnatale. Nel caso si ritenga di non utilizzare il miorilassante, somministrare il fentanile in 5 minuti in infusione lenta in pompa. Poiché con il fentanile esiste la possibilità di apnea tardiva, tenere sempre pronto il Naloxone (Narcan 0.01 – 0.1 mg/Kg) qualora il neonato venga estubato in breve tempo.

L'utilizzo della **morfina** non è consigliata avendo un tempo di insorgenza di azione più lungo.

Il **mivacurio** ha un tempo di insorgenza d'azione superiore alla succinilcolina (93 sec vs 45 per ottenere il 95% del blocco muscolare), e la durata d'azione (tempo medio di ritorno ai movimenti spontanei) è di 10-15 minuti.

La somministrazione di mivacurio in rapida sequenza prima dell'oppiode (*atropina + mivacurio + fentanile*) (41) permette di prevenire la possibile complicanza della rigidità toracica da fentanile e permette una intubazione più rapida non contrastata dall'attività muscolare del neonato.

L'utilizzo del **suxametonio** (succinilcolina) come miorilassante è riportata in diversi studi (38), offre il vantaggio di una maggiore rapidità d'azione rispetto al mivacurio, con più rapida scomparsa dell'effetto (5-6 minuti), ma va effettuato con cautela e con attenta valutazione clinica ed anamnestica del neonato.

In ogni caso se l'intubazione viene eseguita solo per la somministrazione di surfattante endotracheale (INSURE), la successiva estubazione deve essere fatta solo dopo verifica della capacità di autonomia respiratoria del neonato.

B. Propofol: è un anestetico ipnotico, con rapida insorgenza e durata d'azione e scarsa azione di depressione del respiro spontaneo. Il bolo può essere ripetuto, massimo due volte. Si è dimostrato efficace nell'accelerare i tempi della procedura, anche se il suo uso va strettamente monitorizzato, specie con la pressione arteriosa, per il suo noto possibile effetto ipotensivo dovuto all'azione di riduzione delle resistenze vascolari sistemiche.

Il propofol non ha attività analgesica; se l'intubazione si protrae nel tempo associare un analgesico oppiaceo. Il prodotto è pratico, pronto per l'uso, quindi non servono diluizioni; va somministrato in un vaso sicuro e di calibro adeguato

poiché l'infusione è dolorosa. (43) **Raccomandazione B** (PNLG e SIGN).

C. Tiopentale: è un anestetico generale, sprovvisto di effetto analgesico e miorilassante. Per la sua azione di depressione miocardica ed ipotensiva il Tiopentale non va somministrato nel neonato ipoteso. (44) **Raccomandazione B** (PNLG e SIGN).

D. Atropina e Ketamina: la Ketamina ha un'attività analgesica, sedativa ed amnesica e potrebbe essere utile in tutte quelle situazioni in cui gli effetti collaterali da oppioide sono indesiderati o non è disponibile un accesso venoso. Non utilizzare la ketamina nel pretermine sotto le 30 SG nella prima settimana di vita, per i possibili effetti ipertensivi in questa fascia di età. (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

E. Remifentanil + midazolam: si è dimostrata una associazione valida, in un piccolo trial, nel migliorare le condizioni di intubazione valutando la facilità della laringoscopia, l'apertura delle corde vocali, il rilassamento della mandibola e degli arti. (45-46) **Raccomandazione C** (PNLG e SIGN).

F. Miscela di protossido di azoto e ossigeno

Il Kalinox® somministrato in maschera per una media di otto minuti in neonati pretermine ha consentito, in uno studio pilota di ottenere un buon grado di analgesia e sedazione durante la manovra nel 77% dei casi: tuttavia al momento la miscela non è registrata in Italia. (47) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Tabella 3.

Analgesia e sedazione per l'intubazione tracheale.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Posizionare e contenere adeguatamente il neonato ➤ Prima della procedura preparare tutto il materiale necessario e diluire i farmaci che vanno somministrati nella sequenza temporale riportata. ➤ In caso di intubazione estemporanea per somministrazione di surfactant, monitorare attentamente il neonato ed estubare solo in presenza di respiro autonomo valido. ➤ Tenere comunque sempre a disposizione l'antidoto per gli oppiacei (Narcan 0.1 mg/Kg) ➤ Somministrare in sequenza: <ol style="list-style-type: none"> 1. Atropina 0.02 mg/kg, in bolo rapido ev in 1 minuto 2. Bolo di Fentanile 2-5 mcg/Kg ev in 5 minuti. 3. Mivacurio 0.2 mg/Kg ev in infusione rapida o suxametonio (succinilcolina) 2 mg/Kg <p><i>Sequenza alternativa:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atropina 0.02 mg/kg, in bolo rapido ev in 1 minuto 2. Mivacurio 0.2 mg/Kg ev in 15-30 secondi 3. Bolo di Fentanile 2-5 mcg/Kg ev in 1 minuto. <ul style="list-style-type: none"> ➤ In alternativa può essere utilizzato <ol style="list-style-type: none"> 1. Propofol 2,5 mg/kg, in bolo rapido ev (massimo 2 dosi) <p>oppure</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atropina 0.02 mg/Kg ev in bolo rapido in 1 minuto 2. Ketamina levogira 1-2 mg/Kg in 1 minuto <ul style="list-style-type: none"> ➤ ± Mivacurio 0.2 mg/Kg o suxamethonio (succinilcolina) 2 mg/kg ev <p>La ketamina è comunque da evitare nel grande prematuro sotto le 30 SG nella prima settimana di vita, per i non noti effetti cardiocircolatori in questa fascia di età.</p>

VENTILAZIONE MECCANICA

Durante la ventilazione meccanica (VM) vanno applicate tutte le manovre per ridurre lo stress neonatale (adeguato contenimento e applicazione di cure individualizzate, riduzione e concentrazione delle manovre dolorose che devono essere sempre controllate con le più appropriate tecniche analgesiche, riduzione degli stimoli ambientali fastidiosi come luci e rumori).

Terapia Farmacologica

Vengono consigliati gli oppioidi sistemici come il fentanile o la morfina al bisogno in presenza di punteggi indicativi di dolore ottenuti dall'applicazione di scale algometriche. (48)

Raccomandazione A (PNLG e SIGN).

Il trattamento che impiega *'boli al bisogno'*, per il controllo del dolore nel neonato in VM, comporta un attento e preciso monitoraggio del dolore mediante l'impiego sistematico delle scale algometriche. L'infusione lenta del fentanile riduce al minimo il rischio di rigidità della gabbia toracica e di apnea. (49)

Qualora si desideri fornire una più costante copertura analgesica al neonato in VM, può essere utilizzata *l'infusione continua* di morfina o di fentanile. I dosaggi vanno calibrati sulla base del peso, dell'EG e dell'età post-natale, riservando i dosaggi più bassi ai neonati di peso, EG ed età postnatale minori. (50-52)

- Infusione continua di **fentanile**: è stato dimostrato che il fentanile, a parità di efficacia analgesica, presenta minori effetti collaterali rispetto alla morfina, in particolare per quel che riguarda la ridotta motilità gastrointe-

stinale e la stabilità emodinamica. (53-56) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN).

- Infusione continua di **morfina**, studiata in ampi RCT, non è risultata raccomandabile per impiego routinario, nei neonati prematuri in ventilazione meccanica. (48, 57-58) **Raccomandazione D** (PNLG) **Raccomandazione A** (SIGN) In particolare, nei neonati pretermine di età gestazionale ≤ 29 settimane con ipotensione, l'infusione continua di morfina è sconsigliata. **Raccomandazione E** (PNLG) **Raccomandazione A** (SIGN).
- L'uso dei sedativi come il **midazolam**, benzodiazepina a breve durata di azione, non viene al momento raccomandato nel *neonato pretermine* a causa della maggiore frequenza di eventi neurologici avversi verificatisi in corso di infusione di tale farmaco. (59) **Raccomandazione D** (PNLG) **Raccomandazione A** (SIGN).

Tabella 4.

Dosaggi del fentanile e della morfina raccomandati per l'analgesia e sedazione in ventilazione meccanica.

VENTILAZIONE MECCANICA		
Farmaco	Dose del bolo	Dose dell' infusione venosa continua
Fentanile	0.5-3 mcg/kg in almeno 5 minuti	Attacco: 0.5-3 mcg/kg in 30 minuti Mantenimento: 0.5-3 mcg/Kg/ora
Morfina*	50-100 mcg/Kg in 60 minuti	Attacco: 50-100 mcg/Kg in 30 minuti Mantenimento: 7-30 mcg/Kg/ora

* Da riservarsi ai neonati maggiori di 29 settimane gestazionali e con stabilità emodinamica.

Monitoraggio in corso di terapia farmacologia

In corso di terapia con oppioidi mantenere o sviluppare competenze medico-infermieristiche che consentano di controllare l'efficacia dell'analgesia. Si consiglia di applicare scale del dolore validate anche per il pretermine quali la scala PIPP (Premature Infant Pain Profile) (60) o la NIPS per il dolore acuto (61) e la scala EDIN (62) per il dolore prolungato/cronico. (48) **Raccomandazione A** (PNLG e SIGN)

È inoltre necessario il monitoraggio della funzionalità cardio-respiratoria, della pressione arteriosa e della diuresi e la valutazione dell'eventuale insorgenza di distensione gastrointestinale.

In caso di segni di sovradosaggio da oppioidi (depressione respiratoria, rigidità della gabbia toracica) somministrare Naloxone (Narcan) alla dose di 0.01-0.1 mg/kg, tenendo presente che tale antidoto elimina sia gli effetti da sovradosaggio che gli effetti analgesici.

SINDROME DA ASTINENZA

La sospensione troppo rapida di una terapia a base di oppioidi evoca una sintomatologia multiorgano, detta sindrome da astinenza neonatale (SAN).

I principali sistemi colpiti sono il SNC, il sistema nervoso autonomo e quello gastrointestinale, con sintomi quali: *irritabilità, ipertono, sudorazione, febbre e vomito alimentare*. È necessaria quindi una sospensione lenta e graduale del farmaco in oggetto.

Può verificarsi in due diversi contesti:

A. Neonato esposto a farmaci/droghe in utero, inclusi oppiacei, benzodiazepine, cocaina e derivati, amfetamine, alcool. L'insorgenza della sintomatologia, monitorata con la scala di Finnegan (63), dipende dall'emivita del farmaco. La SAN si verifica in genere nelle prime 48 ore dopo la nascita in caso di abuso materno di eroina, non prima delle prime 48 ore di vita in caso di consumo di metadone ed anche più tardi (fino a 2 settimane di vita) in caso di esposizione in utero a benzodiazepine o barbiturici. (64) L'allattamento al seno ritarda il momento di insorgenza della SAN. (65-66) Circa il 90% dei neonati con SAN da oppiacei richiede trattamento farmacologico. Sintomi da astinenza sono meno frequenti dopo esposizione ad altre droghe.

Interventi non farmacologici di supporto

Devono essere attuati in tutti i neonati a rischio di sviluppare SAN e prevedono (66):

- Programma di contenimento adeguato a ridurre il più possibile gli stimoli ambientali (luci, rumori, handling infermieristico limitato all'essenziale). **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).
- Pasti frequenti con formula ipercalorica per far fronte all'aumentato dispendio energetico. A regime si raccomandano anche apporti superiori ai 150 cal/Kg/die. Nelle prime fasi può essere necessario alimentare il neonato mediante sondino gastrico. **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

- Può essere necessaria infusione di liquidi per via parenterale se i sintomi gastrointestinali sono importanti ed il calo ponderale è superiore al 10-15%. **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).
- L'allattamento al seno va incoraggiato se la mamma è in terapia con metadone. (65) Una recente pubblicazione riporta gli effetti benefici dell'allattamento al seno in termini di riduzione della severità della SAN, di ritardato inizio della SAN e di ridotto bisogno di terapia farmacologica, anche in una popolazione mista di neonati con SAN da diverse sostanze: eroina, metadone, cocaina, amfetamine, cannabinoidi. (66) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).
- Attento monitoraggio dei parametri clinici per individuare prontamente le modificazioni che richiedono trattamento farmacologico (Applicare punteggio SAN routinario, per esempio punteggio di Finnegan ogni 4 ore, nel periodo a rischio di insorgenza di SAN – vedi Appendice II) **Raccomandazione A** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Interventi farmacologici

Sono indicati allorchè il neonato presenti:

- Un punteggio SAN > 8 per tre controlli successivi a distanza di quattro ore
oppure
- Un unico punteggio SAN > 12

I punteggi vanno calcolati ogni 4 ore finchè il neonato non è stabilizzato. (65) **Raccomandazione A** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Farmaci impiegati per il trattamento della SAN:

1. OPPIOIDI

- *Morfina solfato* 0.04% (0.4 mg/ml) se la madre ha assunto farmaci oppioidi (metadone, eroina) associati o meno ad altri depressori del SNC (benzodiazepine, alcool), secondo gli schemi riportati in Tabella 5 A. (67-68) **Raccomandazione A** (PNLG e SING)
- *Metadone* alle dosi iniziali di 0.05-0.1 mg/kg ogni 6 ore. Se necessario aumentare di 0.05 mg/kg/dose. Allorchè i

Tabella 5A.

Trattamento della sindrome da astinenza neonatale da oppiacei con morfina solfato. (65)

SAN DA OPPIACEI		
Punteggio Finnegan (ogni 4 ore)	ml/Kg/die di morfina solfato 0.04% (da suddividere in 6 dosi, ogni 4 ore)	Dose mg/Kg/die
SAN score \geq 8 per tre volte	0.6 ml/Kg/die (0.1 ml/kg/dose x 6)	0.24 mg/Kg/die
Se SAN score persiste \geq 8 nonostante 0.6 ml/Kg/die	1.2 ml/Kg/die (0.2 ml/kg/dose x 6)	0.48 mg/Kg/die
Se SAN score persiste \geq 8 nonostante 1.2 ml/Kg/die	1.8 ml/Kg/die (0.3 ml/kg/dose x 6)	0.72 mg/Kg/die
Durante il trattamento monitorare la funzione cardio-respiratoria soprattutto per i dosaggi più elevati. Dopo 3-5 giorni di assenza di sintomi da astinenza ridurre gradualmente la dose ma non la frequenza di somministrazione		

NOTA. La morfina PO può essere disponibile sottoforma di preparato galenico per os (Morfina solfato sciroppo alla concentrazione di 0.4 mg/ml = zeropuntoquattro miligrammi per mille) oppure si può ricorrere al prodotto in commercio ORAMORPH® soluzione di morfina solfato 10 mg/5ml (2 mg/ml). Per avere la stessa concentrazione di morfina allo 0.04% (ossia 0,4mg/ml) che si ha nello sciroppo si consiglia di preparare una soluzione estemporanea con 1 ml di ORAMORPH pari a 2 mg + 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Tale soluzione va utilizzata al massimo entro le 24 ore, conservandola in frigorifero. Il residuo di soluzione concentrata (Oramorph specialità) che resta nel flacone, non utilizzata, va destinata alla termodistruzione.

sintomi sono controllati, il metadone può essere dato ogni 12-24 ore e sospeso a dosaggi pari a 0.05 mg/kg/die. (66) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN)

2. **FENOBARBITALE SODICO**, se la madre ha assunto farmaci depressori del SNC (benzodiazepine, barbiturici ed alcool), secondo lo schema di Tabella 5 B. (69) **Raccomandazione A** (PNLG e SING)

B. Neonato trattato a lungo con oppioidi/benzodiazepine. Se la terapia con fentanile è protratta per più di 9 giorni o se è stata somministrata una dose cumulativa > 2.5 mg/kg, la probabilità che insorga una sindrome da asti-

Tabella 5B.

Trattamento della sindrome da astinenza neonatale con barbiturico.

<i>SAN DA SEDATIVI</i>	
SAN score (ogni 4 ore)	Trattamento con Fenobarbitale
SAN score ≥ 8 per tre volte	Dose di attacco: 15 mg/Kg PO o EV poi 6 mg/Kg/die in 2 dosi PO
Se SAN score persiste ≥ 8 nonostante 6 mg/Kg/die	8 mg/Kg/die in 2 dosi PO
Se SAN score persiste ≥ 8 nonostante 8 mg/Kg/die	10 mg/Kg/die in 2 dosi PO
Quando il neonato raggiunge il dosaggio di Fenobarbitale 10 mg/Kg/die	Monitorare la funzione cardiorespiratoria

nenza è del 100%. (70) I sintomi da astinenza sono stati riportati anche dopo sospensione di morfina in neonati che l'avevano ricevuta in infusione continua per più di 2 settimane o per periodi più brevi con dosi > 40 mcg/kg/ora. (51)

- *Se la terapia con fentanile/morfina è stata breve (ad es. < 5 giorni) si può ridurre la dose del 25-50% al giorno e sospendere in 2-3 giorni. (47) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).*
- *Se la terapia con fentanile/morfina si è protratta per più di 5 giorni, specie se somministrata in infusione venosa continua, ridurre la dose gradualmente del 20% nelle prime 24 ore quindi del 10% ogni 12 ore fino a sospensione, se clinicamente indicato ed in assenza di segni di astinenza (da valutare con il punteggio di Finnegan). **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).*

In presenza di sintomi riferibili a sindrome da astinenza neonatale (SAN) ritornare alla dose precedente con cui i sintomi erano controllati e riprendere uno svezzamento più lento, es. 10% della dose attuale nelle 24 ore. (68)

- *In caso di svezzamento da oppiacei prolungato si può passare alla morfina per os. Si consiglia di partire da un dosaggio base di 0.05-0.1 mg/Kg ogni 6-8 ore ed adattare la dose a seconda del punteggio di Finnegan, piuttosto che calcolare la dose equi-analgese per os, che può sovrastimare il fabbisogno reale dell' oppioide. **Raccomandazione C** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).*

È stata anche riportata la somministrazione di morfina sottocute attraverso un catetere Insuflon in neonati. (71) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

RACHICENTESI

È dimostrato che il controllo del dolore durante la rachicentesi facilita la procedura e migliora le possibilità di successo.

(72) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN)

Per l'esecuzione della manovra si può scegliere la posizione distesa su un fianco (fig. 1) con il neonato mantenuto con la



Figura 1.
Rachicentesi in decubito laterale.

schiena in posizione flessa e la nuca in posizione libera, in telini riscaldati che lasciano scoperta l'area in cui verrà eseguita la manovra. Questa posizione è indicata in caso di bassa età gestazionale, ventilazione meccanica ed ipertensione endocranica. In alternativa è possibile anche la posizione seduta (fig. 2)



Figura 2.
Rachicentesi in posizione seduta.

in cui il neonato è mantenuto in posizione seduta sul lettino con la schiena incurvata, con un rotolino di spugna tipo cuscino, da posizionare sulla pancia del neonato, la nuca in posizione di lieve flessione. Questa posizione è controindicata nel caso di bassa età gestazionale, ventilazione meccanica, ipertensione endocranica. La posizione in braccio di un'infermiera o della mamma che è una variante della posizione seduta (fig. 3)



Figura 3.
Rachicentesi in posizione in braccio.

consente di mantenere più contenuto il neonato che viene tenuto "seduto" sul braccio con la schiena incurvata e la nuca in posizione di lieve flessione. Ci sono evidenze che dimostrano come la posizione seduta aumenti le dimensioni dello spazio subaracnoideo e quindi renda più facile il successo della procedura, come mantenga più stabili la ventilazione minuto e l'ossigenazione del neonato. (73-74) **Raccomandazione C** (PNLG e SIGN) Qualsiasi posizione venga scelta, va comunque evitata l'estrema flessione della nuca e delle ginocchia sul torace causa, soprattutto nei neonati critici, di ipossiemie significative e di fratture vertebrali. (75-76) **Raccomandazione E** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Interventi non farmacologici

È raccomandato l'utilizzo di sostanza edulcorata o latte materno e suzione non nutritiva prima e durante la procedura. (19-22) **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN)

Interventi farmacologici locali

Applicare l'EMLA 30-60 minuti prima della manovra sul sito da pungere e segnare l'ora di applicazione sul bendaggio occlusivo. (77) **Raccomandazione A** (PNLG e SIGN) Nel periodo di applicazione controllare ogni 15' la presenza di reazioni locali (iperemia, arrossamento, aree di vasocostrizione cutanea, che possono verificarsi a causa dell'applicazione dell'anestetico locale). (33)

L'uso di altri anestetici locali come l'infiltrazione sottocute di lidocaina o cloruro di etile non è indicata in quanto può essere dolorosa e non efficace nel minimizzare l'instabilità fisiologica durante la procedura. (78-80) **Raccomandazione D** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN)

Interventi farmacologici sistemici

In alcune situazioni può essere indicato l'uso di un'analgesia e sedazione sistemica con bolo di fentanile di 2 mcg/Kg ev. lento se il neonato è intubato oppure in caso di neonato a termine non intubato può essere suggerito un bolo di midazolam 0.02-0.05 mg/Kg ev. lento, se particolarmente agitato, con monitoraggio dei parametri vitali e soprattutto della pressione arteriosa. (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN) Si consiglia l'esecuzione della puntura lombare con ago mandrinato atraumatico tipo Spotte G24, che separa le fibre del ligamento giallo, senza reciderle e che viene inserito perpendicolarmente al piano della cute e fatto proseguire fino al superamento del ligamento giallo e della dura. Questo evita un gemizio di liquor post-rachicentesi, con possibilità di cefalea secondaria e di insorgenza, seppur rara, di tumori epidermoidi del canale vertebrale. (81-82) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN) Si consiglia di utilizzare sempre il mandrino, poiché si evita l'ostruzione dell'ago e la cefalea post-spinale, ma di rimuoverlo non appena superata l'epidermide: tale manovra aumenta la possibilità di successo soprattutto nei neonati e nei prematuri. (73) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN).

In caso di fallimento della manovra, si consiglia di differirla dopo massimo tre tentativi falliti, dato che in più di due-terzi

di questi casi possono essere evidenziate obliteratezioni dello spazio subaracnoideo all'ecografia spinale, spesso dovute ad ematomi, che rendono impossibile il prelievo liquorale corretto. (83) Per questo motivo inoltre i tentativi successivi andrebbero eseguiti nello spazio intervertebrale superiore L3-L4. **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Tabella 6.

Analgesia e sedazione in corso di Rachicentesi.

- Posizione e contenimento adeguati.
- Applicare EMLA 0.5-1 gr con bendaggio occlusivo per 1 ora.
- Succhiotto e saccarosio al 12% 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine o latte materno, 2 minuti prima della procedura.
- Applicare EMLA 0.5-1 gr con bendaggio occlusivo per 30-60 minuti.
- Considerare bolo di Fentanile se neonato intubato 1-2 mcg/Kg ev lento.
- Considerare bolo di Midazolam 0.02-0.05 mg/Kg se neonato non intubato.
- Utilizzare preferibilmente Ago ago mandrinato atraumatico tipo Sprotte.
- A fine manovra accompagnare il neonato fino al ritorno dello stato basale.
- Considerare l'uso del paracetamolo per il trattamento della cefalea post-spinale.

Dopo la manovra mantenere il neonato in posizione distesa, continuare con manovre di contenimento ed il monitoraggio dei parametri fisiologici, fino al ritorno allo stato basale. Non programmare altre manovre invasive per almeno le due ore successive. Considerare l'uso del paracetamolo per il trattamento della cefalea post-puntura subaracnoidea. (per dosaggi e modalità di somministrazione del paracetamolo vedi Appendice III). **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

POSIZIONAMENTO DI DRENAGGIO PLEURICO

Il posizionamento di drenaggio pleurico è da considerarsi una procedura molto invasiva, indipendentemente dalla metodica usata, trocar o drenaggio pleurico percutaneo. Pertanto, in caso di esecuzione di tale procedura si raccomanda l'utilizzo di tecniche combinate di analgesia e sedazione.

Interventi non farmacologici

Applicare un contenimento adeguato ed utilizzare sostanza edulcorata e suzione non nutritiva o latte materno quando possibile. (19-22) **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN)

Interventi farmacologici locali

Individuare il punto in cui verrà inserito il drenaggio (in genere IV spazio intercostale sulla ascellare media). Nel caso di puntura con agocannula (84) e manovra non urgente, applicare EMLA 30-60 minuti prima sull'area da pungere, segnare

l'ora di applicazione sul bendaggio occlusivo. Nel periodo di applicazione controllare ogni 15' la presenza di reazioni locali. Nel caso di utilizzo di drenaggio toracico si raccomanda di eseguire una infiltrazione sottocutanea di lidocaina all' 1%, eventualmente tamponata con NaHCO_3 in rapporto 1:10, al dosaggio massimo di 5 mg/Kg. (85) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN)

Interventi farmacologici sistemici

Nel neonato in ventilazione meccanica è consigliato l'utilizzo di bolo di fentanile al dosaggio di 1-5 mcg/Kg ev in 5 minuti. (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Nel neonato in respiro spontaneo può essere suggerito un bolo di ketamina levogira 1 mg/Kg, preceduta da atropina per ridurre le secrezioni. (86) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Anticipare comunque la necessità di intubazione e ventilazione nei neonati che respirano spontaneamente. (87) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Dopo la manovra considerare l'uso di una analgesia con oppioidi in bolo sulla base delle scale di valutazione del dolore. Qualora venga utilizzata l'infusione venosa continua di fentanile nelle ore successive la manovra, è consigliabile utilizzare un dosaggio di 1-2 mcg/Kg/h. (36) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Tabella 7A.

Analgesia e sedazione in corso di posizionamento di drenaggio pleurico e di rimozione.

- Posizione e contenimento adeguati.
- EMLA 0.5-1 gr con bendaggio occlusivo per 30-60 minuti, se puntura con agocannula e manovra non urgente.
- Infiltrazione sottocutanea di lidocaina 1%, tamponata con bicarbonato in rapporto 1:10 (per ogni ml di lidocaina 1% aggiungere 0.1 ml di bicarbonato di sodio)* alla dose massima di 0.5 ml/Kg, nel caso si utilizzi drenaggio toracico.
- Succhiotto e saccarosio al 12% 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine o latte materno, 2 minuti prima della procedura, quando possibile.
- Se neonato intubato somministrare bolo di Fentanile 2-5 mcg/Kg ev lento.
- Se il neonato è già in infusione di oppioidi si esegue un bolo aggiuntivo di fentanile 1-2 mcg/Kg ev lento.
- Se neonato non intubato si può somministrare atropina 0.01-0.02 mg/kg seguita da bolo di Ketamina levogira 1 mg/Kg, (da evitare alle più basse età gestazionali).
- Accompagnare il neonato fino al ritorno dello stato basale.
- Dopo la manovra somministrare boli di Fentanile 1-3 mcg/Kg ev lento sulla base delle scale di valutazione del dolore o infusione venosa continua 0.5-2 mcg/Kg/h nelle ore successive la manovra.

* NB. Se disponibile lidocaina al 2% si prende 1 ml e si porta a 2 ml con distillata, ottenendo così una soluzione all'1% e poi si aggiungono 0.2 ml di sodio bicarbonato (rispettando il rapporto 1:10). Somministrare max 0.5ml/Kg sc.

RIMOZIONE DEL DRENAGGIO PLEURICO

Anche la rimozione del drenaggio toracico è una procedura dolorosa nel neonato (88), viene quindi consigliata una corretta prevenzione del dolore procedurale avvalendosi sia di interventi non farmacologici (succhiotto e saccarosio o latte materno) che farmacologici: applicare crema EMLA sul sito dell'emergenza del catetere di drenaggio 30-60 minuti prima della rimozione ed eventuale bolo di fentanile 1-2 mcg/Kg. (89) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Tabella 7B.

- Posizione e contenimento adeguati.
- Succhiotto con saccarosio al 12% 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine, o latte materno, 2 minuti prima della procedura, quando possibile.
- EMLA 0.5-1 gr con bendaggio occlusivo per 30-60 minuti nella sede di emergenza del catetere.
- Se neonato intubato somministrare bolo di Fentanile 1-5 mcg/Kg ev lento.
- Accompagnare il neonato fino al ritorno dello stato basale.

PROCEDURE CHIRURGICHE IN TIN

In ambito di Terapia Intensiva Neonatale possono essere eseguiti degli interventi chirurgici al letto del paziente, per cui si richiede l'assistenza del Neonatologo. Abbiamo pertanto ri-

tenuto opportuno inserire alcune raccomandazioni sulla assistenza anestesiológica di queste procedure, tratte dall'esperienza di anestesisti neonatali.

INCANNULAZIONE VENOSA CENTRALE CHIRURGICA

Individuare il punto di inserzione del CVC, applicare crema EMLA 30-60 minuti prima della manovra e segnare l'ora di applicazione sul bendaggio occlusivo. Controllare l'area di contatto ogni 15 minuti, per evitare l'insorgenza di reazioni locali. Può essere indicato somministrare succhiotto e saccarosio o latte materno, ove possibile. (19-22) **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

La manovra può essere eseguita in *anestesia locale e sedazione* oppure in *anestesia generale*. Può essere preferita l'anestesia locale e la sedazione "leggera" in caso di isolamento chirurgico di vena periferica (es. safena). (90) Qualora venga scelta questa modalità si raccomanda un attento monitoraggio del bambino e la predisposizione del materiale necessario per una eventuale assistenza ventilatoria e cardiocircolatoria in caso di depressione respiratoria, evento possibile nel neonato anche utilizzando bassi dosaggi di oppioidi e sedativi.

Invece la manovra di posizionamento di CVC in giugulare dovrebbe essere eseguita più spesso in anestesia generale sia per esigenze chirurgiche sia per maggiore sicurezza del paziente, in particolare quando il neonato è instabile o quando la respirazione sotto i telini non è ottimale. (36) **Raccomandazione C** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Tabella 8.

Sedazione ed anestesia generale per posizionamento di catetere venoso centrale chirurgico.

ANESTESIA LOCALE E SEDAZIONE	ANESTESIA GENERALE
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Interventi non farmacologici se possibile ➤ EMLA 30-60 minuti prima ➤ Fentanile 2-3 mcg/Kg ev lento in 5 minuti ➤ ± Midazolam 0.05 mg/Kg ev <p>oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Atropina 0.01-0.02 mg/kg ev ➤ Ketamina levogira 1 mg/Kg ev in bolo (da evitare alle più basse età gestazionali). ➤ Infiltrazione di lidocaina tamponata all'1% (max 5 mg/Kg) sc.* 	<p><i>Induzione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Atropina 0.02 mg/Kg ev in bolo ➤ Fentanile 5 mcg/Kg ev lento ➤ Vecuronio 0.1 mg/Kg ev ➤ ± Midazolam 0.05 mg/Kg e.v. <p><i>Mantenimento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Boli di Fentanile 1-2 mcg/Kg ev ➤ Boli di Vecuronio 0.05 mg/Kg ev

* NB. Se disponibile lidocaina al 2% si prende 1 ml e si porta a 2 ml con distillata, ottenendo così una soluzione all'1% e poi si aggiungono 0.2 ml di sodio bicarbonato (rispettando il rapporto 1:10): Somministrare massimo 0.5 ml/Kg sc.

Tabella 9.

Anestesia generale per legatura chirurgica PDA.

<i>Induzione</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tiopentale 2-4 mg/Kg ev oppure Propofol 1-2 mg/Kg ev (facoltativi) ➤ Fentanile 5 mcg/Kg ev lento ➤ Vecuronio 0.1 mg/Kg ev
<i>5 minuti prima della toracotomia</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eseguire bolo analgesico di Fentanile 10-20 mcg/Kg e.v.
<i>Mantenimento</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Boli aggiuntivi di oppioide e curaro, se necessari e a seconda della durata dell'intervento
<i>Fine intervento</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blocco dei nervi intercostali (facoltativo): infiltrazione di anestetico locale (bupivacaina max 3mg/Kg)
<i>Post-operatorio</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fentanile 0.5 - 3 mcg/Kg/h in ivc, partendo dal dosaggio più alto e poi a scalare ogni 12-24 ore <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Morfina 10-50 mcg/Kg/h
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Paracetamolo 15 mg/Kg per ev ogni 6-8 ore o 20 mg/Kg per via rettale ogni 8 ore ➤ Propacetamolo 20 mg/Kg ev ogni 8 ore ➤ Paracetamolo + codeina 15- 20 mg/Kg per via rettale ogni 12 h

LEGATURA CHIRURGICA DEL PDA

L'intervento va eseguito in *anestesia generale*. Si consiglia di iniziare l'anestesia prima del posizionamento in decubito laterale destro, per eseguire la manovra a paziente stabilizzato. In Tabella 9 è riportata una anestesia tipo, utilizzabile in questa situazione. (91-94) **Raccomandazione B** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

A fine intervento si consiglia, ove fattibile, il blocco dei nervi intercostali che il chirurgo dovrebbe effettuare al momento della chiusura con infiltrazione di anestetico locale (bupivacaina 0.25% max 3 mg/Kg = 1.2 ml/Kg). (95) **Raccomandazione C** (PNLG e SIGN).

Va inoltre programmata una analgesia postoperatoria fissa della durata di 72 ore, preferibilmente con oppioidi per le prime 48 ore e successivamente con paracetamolo o paracetamolo e codeina, per facilitare l'estubazione. **Raccomandazione B** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

SCREENING PER LA RETINOPATIA DELLA PREMATURITA' (ROP)

Il pretermine che nasce prima della 32a settimana viene sottoposto di routine durante il ricovero in TIN all'esame del fondo oculare per lo screening della retinopatia della prematurità (ROP) secondo linee guida nazionali ed internazionali. (96) Tuttavia l'esame oftalmoscopico causa chiaramente distress e dolore con modifica dei parametri comportamentali e fisiologici nel neonato. Per questo è necessario un suo controllo attraverso l'uso di tecniche non farmacologiche e a volte farmacologiche. (97)

Tabella 10.

Screening per ROP.

- Posizione adeguata e contenuta in telini riscaldati.
- Ambiente tranquillo.
- Possibilmente lontano dai pasti e da altre procedure dolorose invasive.
- Succhiotto con saccarosio al 12%, 0.2-0.3 ml PO nel pretermine e 1-2 ml nel neonato a termine o latte materno, 2 minuti prima della procedura.
- Possibilmente eseguire l'esame senza blefarostato.
- + Anestesia locale con ossibuprocaina cloridrato (Novesina 0.4% gocce) in caso di utilizzo della RET CAM.

Interventi non farmacologici

Applicare un contenimento adeguato ed utilizzare il succhiotto con saccarosio o latte materno due minuti prima della procedura quando possibile. (19-22, 98) **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Possibilmente avvalersi della oftalmoscopia senza l'uso del blefarostato il cui posizionamento può essere causa di dolore. (99) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN). L'utilizzo della RetCam, sistema con fotocamera digitale che ottiene immagini mediante il posizionamento dello strumento sulla cornea con un lubrificante oftalmico, causa maggiore distress nel neonato con chiare modifiche della mimica facciale indicative di dolore e una maggior frequenza di desaturazioni

durante l'indagine e come tale richiede maggiori interventi di contenimento e controllo del dolore.

In caso di utilizzo di Ret-Cam prendere in considerazione oltre all'utilizzo di succhiotto e saccarosio o latte materno due minuti prima della procedura, l'aggiunta di anestesia locale con ossibuprocaina cloridrato (Novesina 0.4%) anch'essa circa due minuti prima della manovra ed eventuale sedazione con bolo di fentanile 1-2 mcg/Kg ev lento o ketamina 1 mg/Kg ev. (99) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

INTERVENTO DI CRIOTERAPIA PER ROP

L'intervento di crioterapia si esegue in *anestesia generale*, con paziente intubato. La maschera laringea, rappresenta una valida alternativa per l'assistenza ventilatoria in corso di interventi brevi, se il neonato non è già intubato precedentemente.

Nella fase di preparazione dell'intervento è consigliabile l'uso del succhiotto e saccarosio o latte materno due minuti prima della procedure e l'applicazione di tutte le tecniche di contenimento utili a ridurre lo stress.

Si procede in genere associando una *anestesia locale* con ossibuprocaina gocce oculari (Novesina 0.4%) ad una *anestesia generale* eseguita in fase di induzione con lo schema riportato in Tabella 10. (100) **Raccomandazione B** (PNLG) **Raccomandazione C** (SIGN).

Tabella 11.

Anestesia per crioterapia per ROP.

- Atropina 0.02 mg/Kg ev.
- Fentanile 5 mcg/Kg ev lento.
- Vecuronio 0.1 mg/Kg ev.
- Mantenere l'anestesia con boli successivi di oppioide e miorilassante, quando necessari.

INTERVENTO DI LASERTERAPIA ROP

L'intervento di laserterapia può essere eseguito in *sedazione*, con paziente in respiro spontaneo, opportunamente assistito. (101)

Nella fase di preparazione dell'intervento è consigliabile l'uso del succhiotto e saccarosio o latte materno due minuti prima della procedura e l'applicazione di tutte le tecniche di contenimento utili a ridurre lo stress. (19-22). **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Si procede con l'associazione di una *anestesia locale* a base di ossibuprocaina gocce oculari (Novesina 0.4%) e di una *sedazione*, utilizzando basse dosi di fentanile associato al midazolam. **Raccomandazione B** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Oppure è possibile proporre l'utilizzo della Ketamina, anche se il suo uso, specie nel neonato prematuro, è ancora poco conosciuto. (102) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

A fine intervento programmare una analgesia postoperatoria continuativa se possibile con oppioide per le prime ore e successivamente con paracetamolo o paracetamolo e codeina se necessario. **Raccomandazione B (PNLG) Good practice points (SIGN).**

Tabella 12.

Analgesia e sedazione per laserterapia per ROP.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anestesia locale con ossibuprocaina (Novesina 0.4% gocce). ➤ Atropina 0.02 mg/Kg ev. ➤ Fentanile 1-2 mcg/Kg ev lento. ➤ ± Midazolam 0.02-0.05 mg/Kg se necessario, ricordando che l'associazione oppioide e benzodiazepina aumenta il rischio di depressione respiratoria. ➤ ± CPAP o maschera laringea. <p>oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Atropina 0.02 mg/Kg ev. ➤ Ketamina levogira 1-2 mg/Kg ev in bolo (da evitare alle più basse età gestazionali).

ANALGESIA E SEDAIONE NEL POSTOPERATORIO

La somministrazione di farmaci analgesici nel postoperatorio ha come obiettivo il controllo del dolore, la riduzione della reazione neuroendocrina e metabolica allo stress chirurgico, il miglioramento della funzionalità respiratoria ed in generale

dell'outcome. Le scelte terapeutiche devono basarsi sul tipo di intervento (gli interventi di toracotomia e sternotomia sono piu' dolorosi delle laparotomie, e tra gli interventi addominali, quelli dell'addome superiore sono di più dolorosi di quelli dell'addome inferiore), sulla difficoltà e invasività chirurgica, sul tipo di anestesia (solo anestesia generale o combinata con l'anestesia peridurale/caudale) e sulla durata. Importante inoltre è tener presente le condizioni generali del neonato, se il neonato è intubato o no o se vi sono fattori di rischio per l'uso di oppioidi o di FANS (es. prematurità estrema, alterazioni delle vie aeree superiori, BPD, apnee, diatesi emorragica od insufficienza renale ed epatica).

La terapia dovrebbe prevedere una copertura fissa per almeno 48 ore. Nel neonato ventilato possibilmente con oppioidi; nei soggetti in autonomia respiratoria la scelta del farmaco è in relazione alle condizioni cliniche, alla presenza o meno di catetere peridurale e alla valutazione dello stato antalgico del neonato. (103-104) **Raccomandazione B** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

Nell'utilizzo del paracetamolo fare attenzione al dosaggio massimo consentito per età gestazionale (105-107) ed eventualmente, se inefficace, considerare l'associazione paracetamolo e codeina.

L'uso dei FANS, in epoca neonatale e soprattutto nel pretermine non è da tutti raccomandato; il Ketorolac (0.5-1 mg/Kg ogni 12 ore) è l'analgesico che trova maggior riscontro in letteratura. In caso di utilizzo porre particolare attenzione alla funzionalità renale e all'assetto coagulativo. (108-112) **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

L'efficacia del trattamento va valutata secondo i parametri fisiologici ed una scala comportamentale validata (EDIN applicata ogni 8 ore e utilizzo della PIPP per ogni intervento procedurale doloroso) al fine di individualizzare il più possibile la terapia. **Raccomandazione A** (PNLG) **Good practice points** (SIGN).

La somministrazione di un miorilassante nel postoperatorio implica, invece, una maggiore attenzione al controllo adeguato del dolore che potrebbe essere mascherato e non valutabile con i soli parametri comportamentali.

Farmaci sedativi come il midazolam possono essere usati con cautela, nel *neonato a termine* al fine di utilizzare più basse dosi di oppioidi, con l'accortezza di monitorare strettamente i parametri vitali compresa la pressione arteriosa. **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Analgesia postoperatoria tramite catetere peridurale

L'anestesia peridurale è usata sempre più frequentemente per il controllo del dolore post-operatorio anche nel neonato. Questa metodica richiede un'esperienza specifica da parte dell'anestesista. Tuttavia nelle nostre Terapie Intensive è possibile seguire neonati nel postoperatorio a cui è stato posizionato un catetere peridurale. Abbiamo ritenuto utile dare qualche cenno anche a questa metodica che può essere di grande aiuto anche al neonatologo per il controllo del dolore postoperatorio.

L'esecuzione di un'anestesia peridurale continua prevede che venga prima indotta l'anestesia generale. Successivamente con il neonato posizionato in decubito laterale viene inserito un ago da peridurale nello spazio intervertebrale più idoneo in

base alla sede dell'intervento e attraverso questo viene introdotto il catetere, fissato alla cute in modo che non angoli, preferibilmente con medicazione trasparente.

La bupivacaina (Marcaina 1%) è l'anestetico locale su cui c'è la più vasta esperienza, nel neonato per il controllo del dolore sono sufficienti concentrazioni molto basse (0.08-0.1%) e il dosaggio massimo non deve superare i 0.25 mg/Kg/h. La durata dell'infusione è limitata ad un massimo di 24-36 ore a causa del rischio di accumulo del farmaco per la ridotta capacità metabolica tipica di questa età.

La ropivacaina secondo le evidenze più recenti sembra da preferire poiché, a differenza della bupivacaina, non sono segnalati fenomeni di accumulo precoci (Naropina 0.2% bolo iniziale di 0.9 mg/Kg, seguito da 0.2 mg/Kg/h in infusione continua fino a 72 ore) (113-114); anche la levobupivacaina può rappresentare un'utile alternativa.

È possibile potenziare gli effetti dell'anestetico locale aggiungendo alla soluzione bassi dosaggi di un oppiaceo (più frequentemente fentanile al dosaggio di 0.2-0.3 mcg/Kg/h o morfina in boli di 20-50 mcg/Kg). L'associazione dell'oppiaceo richiede un monitoraggio frequente di frequenza respiratoria, del livello di coscienza e della Saturazione O₂ oltre che dello stato antalgico. **Raccomandazione C** (PNLG) **Raccomandazione D** (SIGN).

Tabella 13.

Farmaci utilizzati per l'analgesia e la sedazione del neonato nel post-operatorio.

<i>Analgesici</i>		
• Morfina	50-100 mcg/Kg e.v. in 60'	10-40 mcg/Kg/h
• Fentanile	0.5-3 mcg/Kg e.v. in 30'	0.5-3 mcg/kg/h
• Paracetamolo	10-15 mg/Kg ev in 15' ogni 6-8 ore	
• Proparacetamolo	20 mg/kg ev ogni 8 ore	
• Paracetamolo+codeina	15-20 mg/Kg per via rettale o os ogni 12 ore	
<i>Miorilassanti</i>		
• Pancuronio	0.1 mg/Kg ev	0.05-0.2 mg/Kg/h
• Cis-Atracurium	0.2 mg/Kg ev	0.05-0.1 mg/Kg/h
<i>Peridurale</i>		
• Bupivacaina 0.08-0.1%		0.25 mg/kg/h per massimo 24-36 ore
• Ropivacaina	Bolo 0.9 mg/kg	0.2 mg/kg/h

LA VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL NEONATO

Il dolore in TIN dovrebbe essere rilevato e monitorato di routine come 5° parametro vitale e sempre sicuramente in occasione di ogni intervento/procedura o situazione che lo provochi. Una volta intrapresa una terapia analgesica ne deve essere verificata l'efficacia ad intervalli regolari di 4-6 ore.

Nella pratica clinica i metodi di valutazione del dolore, oltre ai comuni parametri fisiologici (FC, FR, Sat O₂, PA), sono le Scale uni- o multidimensionali.

Esistono numerose scale validate per il neonato, pur tuttavia quelle che presentano affidabilità e facilità d'uso sono la PIPP, la NIPS e DAN per il dolore acuto e la EDIN per il dolore prolungato riportate di seguito.

Ogni paziente in trattamento analgesico e sedativo deve avere un suo foglio compilato in cartella con il punteggio del dolore e il dosaggio dei farmaci somministrati.

PIPP - Premature Infant Pain Profile

	PUNTEGGIO	0	1	2	3
Dati cartella	Età gestazionale	≥ 36 sett.	32-35 sett.	28-31 sett.	< 28 sett.
Osservazione 15 sec.	Stato comportamentale	Veglia attiva Occhi aperti Mimica facciale presente	Veglia quieta Occhi aperti Mimica facciale assente	Sonno attivo Occhi chiusi Mimica facciale presente	Sonno quieto Occhi chiusi Mimica facciale assente
Osservazione di base F.C. – Sat. O ₂					
Osservazione 30 sec.	F.C. max	Incremento 0-4 battiti/min	Incremento 5-14 battiti/min.	Incremento 15-24 battiti/min.	Incremento ≥ 25 batti/min
	Sat O ₂ min	Diminuzione 0-2.4%	Diminuzione 2.5-4.9%	Diminuzione 5-7.4%	Diminuzione ≥ 7.5 %
	Corrugamento fronte	Nessuno 0-9% del tempo (<3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo ≥ 70% del tempo (≥21 sec)
	Strizzamento occhi	Nessuno 0-9% del tempo (<3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo ≥ 70% del tempo (≥21 sec)
	Corrugamento solco nasolabiale	Nessuno 0-9% del tempo (<3 sec)	Minimo 10-39% del tempo (3-11 sec)	Moderato 40-69% del tempo (12-20 sec)	Massimo ≥ 70% del tempo (≥21 sec)

Il punteggio totale superiore a 12 rivela dolore moderato o severo.

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infants Pain Profile (PIPP): development and initial validation. Clin J Pain 1996;12:13-22.

NIPS - Neonatal Infant Pain Scale

PUNTEGGIO	0	1	2
Espressione facciale	Rilassata	Smorfia	
Pianto	Assente	Piagnucoloso	Vigoroso
Tipo di respiro	Regolare	Alterato	
Braccia	Rilassate, contenute	Flesse, estese	
Gambe	Rilassate, contenute	Flesse, estese	
Stato di vigilanza	Sonno-veglia	Agitato	

Il punteggio totale superiore a 5 è indicativo di dolore.

Lawrence J, Lacock D, McGrath, Kay J, MacMurray SB, Dilberg C. The development of a tool to assess neonatal pain (NIPS). Neonatal Netw 1993 Sep;12(6):59-66.

DAN - Douleur Aigue du Nouveau-né

Punteggio	0	1	2	3	4
ESPRESSIONE FACCIALE (strizza gli occhi, aggrotta la fronte, approfondisce il solco naso-labiale)	Calma	Piagnucolio, lieve apertura e chiusura occhi	Lieve intermittente con ritorno alla calma (< 1/3 periodo di osservazione)	Moderato (1/3- 2/3 periodo di osservazione)	Molto evidente, continuo (< 2/3 periodo di osservazione)
MOVIMENTO DEGLI ARTI (pedala, apre le dita, gambe tese e sollevate, agita le braccia, ha una reazione di fuga)	Riposo o lievi movimenti	Lieve intermittente, con ritorno alla calma < 1/3 periodo di osservazione)	Moderato (1/3- 2/3 periodo di osservazione)	<Molto evidente, continuo (> 2/3 periodo di osservazione)	
ESPRESSIONE VOCALE	Nessuna reazione	Breve lamento	Pianto intermittente	Pianto di lunga durata, urlo continuo	

Il punteggio di massimo dolore è 10.

Carbajal R , Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. DAN: une echelle comportamentale d'evaluation de la douleur aigue du nouveau-né Arch Pédiatr 1997: 4:623-628.

EDIN - Echelle Douleur Inconfort Nouveau-né

PUNTEGGIO	0	1	2	3
Espressione facciale	rilassata	smorfia transitoria con corrugamento fronte, labbro a borsa, tremori al mento	smorfie frequenti, e protratte	smorfia permanente che assomiglia a pianto
Movimento Corporeo	movimenti rilassati	agitazione transitoria, spesso calma	agitazione frequente che può essere calmata	agitazione permanente con contrazione dita e alluce, ipertono arti o movimenti lenti e prostazione
Qualità del sonno	sonno facile	sonno con difficoltà	frequenti risvegli spontanei, sonno agitato	insonnia
Contatto con l' infermiera	sorrisi, attento alla voce	transitoria apprensione durante interazione con l'infermiera	comunicazione difficile con l' infermiera, pianto per stimoli minori	non rapporti con l'infermiera, lamenti anche senza stimolazione
Consolabilità	calmo, rilassamento totale	calmo con rapida risposta a manipolazioni, voce, o suzione	calmato con difficoltà	non consolabile, suzione disperata

Il punteggio totale superiore a 7 indica dolore.

Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dhan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;85:F36-41.

PARTE II

APPROCCIO ALLE CURE PALLIATIVE IN EPOCA NEONATALE

Le seguenti indicazioni vogliono rappresentare solo un momento di riflessione su come modificare, nella pratica clinica quotidiana, il nostro atteggiamento nei confronti del neonato che muore e dei suoi genitori, in attesa che venga a formarsi una più matura cultura delle cure palliative, già presente oggi in altri paesi europei. (1) Il presente documento non ha certo la pretesa di assolvere al difficile compito di definire la complessità delle cure palliative, che non rappresentano solo il controllo del dolore e le cure compassionevoli di conforto, ma richiedono alta professionalità e competenze multidisciplinari, oltre che la realizzazione di ambienti idonei, rispettosi della privacy e della dignità della persona, non sempre facilmente identificabili nell'ambito delle nostre TIN.

Un programma di cure palliative deve essere proposto in tutte quelle situazioni in cui il protrarsi del supporto intensivo non porta ad un miglioramento della sopravvivenza ed è in questo senso da considerarsi futile (trattamento che non prolunga la vita e non dilazona in modo significativo la morte) e fonte di ulteriore dolore e sofferenza. In queste situazioni è doveroso limitare le cure intensive e continuare l'assistenza al

neonato con l'unico intento di migliorarne la qualità di vita di fronte ad una situazione terminale, alleviandone i sintomi (dal latino "palliare").

In questo contesto, le cure palliative sono intese come interventi non curativi volti a soddisfare i bisogni fisici, emozionali, sociali, culturali e spirituali del neonato e dei suoi genitori. Comprendono tutti quegli interventi che servono a trattare al meglio una situazione che non può essere più curata, nel miglior interesse del bambino. (2)

Nell'ambito delle cure palliative neonatali due sono le situazioni che possono essere contemplate:

1. Cure palliative perinatali in caso di decisione di non rianimare il neonato alla nascita: situazioni in cui la diagnosi prenatale è certa circa la incompatibilità della patologia con una vita prolungata e situazioni di prematurità estrema.
2. Cure palliative in caso di neonato in cui vengono limitate le cure intensive per una verificata situazione clinica irreversibile.

1. In caso di **decisione di non rianimare il neonato** (Linee Guida AAP 2005 e le Linee Guida Europee ILCOR) (3) dovrebbe essere offerta ai genitori del nascituro una consulenza neonatologica e psicologica. Se i genitori lo desiderano può essere anche chiamato un funzionario spirituale a seconda del credo religioso. Ai genitori dovrebbero essere date informazioni riguardanti la diagnosi e la prognosi, fornite in modo chiaro e semplice, spiegando il tipo di cure che verranno offerte al loro bambino nel suo migliore interesse. Richiedere sempre il me-

diatore culturale, qualora i genitori non parlino l'italiano. Va inoltre lasciato spazio ai genitori affinché esprimano le loro preoccupazioni e i loro dubbi su quanto prospettato ed in modo che possano condividere appieno le cure proposte. È importante offrire, se il tempo lo consente, anche colloqui ripetuti, considerando il fatto che il genitore è in una situazione di importante shock emotivo, per cui vi possono essere distorsioni nella comunicazione, in particolar modo, nella comprensione delle informazioni fornite. Dopo che il parto si è espletato, è necessario fornire un adeguato riscaldamento: il neonato dovrebbe essere avvolto in teli caldi e posto sotto una fonte radiante. Se l'esame obiettivo conferma la presenza di immaturità estrema o difetti congeniti letali e viene confermata la decisione di non rianimare il neonato, dovrebbero essere attuati, comunque, tutti gli interventi palliativi del caso: fornire calore, fornire un contatto fisico (holding), farsi carico dell'ambascia respiratoria, che può essere presente come fase premortale, anche tramite l'utilizzo di farmaci oppioidi, valutando l'opportunità di posizionare un catetere ombelicale per fornire adeguata analgesia e sedazione (ed eventualmente per eseguire prelievi diagnostici) o, in alternativa, tramite sondino orogastrico. Ci si deve astenere dal praticare le profilassi neonatali come la somministrazione di Vitamina K e la profilassi oftalmica. Monitorare il bambino fino a constatazione del decesso.

Il neonato deve essere accudito in un luogo rispettoso della privacy, che può essere una saletta attigua alla sala parto o in TIN, avvolto in telini asciutti e tenuto al caldo. Offrire ai genitori la possibilità di vedere, di toccare e tenere in braccio il neonato, se possibile chiamandolo per nome. I genitori po-

trebbero avere bisogno di essere aiutati e incoraggiati dagli operatori ad esplorare quale è l'opzione migliore per loro nell'approccio al bambino. È importante dare loro la possibilità di crearsi un ricordo del proprio bambino fornendo loro fotografie, braccialetto d'identificazione, impronte del piedino, ecc. (4)

2. La decisione di limitare il supporto intensivo è da circoscrivere alle situazioni cliniche giudicate irreversibili, quando la ventilazione e le altre procedure invasive eseguite sul neonato non danno reali benefici perché atti solo a posporre transitoriamente la morte con ulteriore sofferenza. Tale decisione deve essere formalizzata da parte del neonatologo durante un colloquio franco e sincero ed adeguato al livello socio-culturale dei genitori, se possibile, coadiuvato dallo psicologo e dal mediatore culturale, quando indicato. I genitori vanno informati sulla possibilità di avere il funzionario religioso a loro disposizione. Il colloquio va documentato in cartella, come va lasciata traccia di ogni opinione espressa dai genitori. Ai genitori dovrebbe essere dato il tempo di comprendere che le cure palliative offrono il miglior trattamento del neonato che non può essere più curato per la sua malattia. Una volta raggiunta la consapevolezza che il continuare le cure intensive è un esercizio inutile e doloroso, che non servirà a strappare il neonato alla morte ed avuto il consenso dei genitori, può essere limitato il supporto intensivo.

Gli aspetti fondamentali che devono essere focalizzati in ambito di cure palliative neonatali sono:

1. fornire calore, tenere riscaldato il neonato
2. fornire un contatto fisico, "holding"
3. fornire un supporto nutrizionale adeguato
4. fornire sedazione e controllo del dolore

Pertanto è possibile proporre le seguenti indicazioni:

- Sospendere tutte le infusioni (amine vasoattive, trasfusioni, antibiotici), eccetto quelle per il supporto nutrizionale, per l'analgesia e sedazione e l'eventuale terapia antireflusso (Metoclopramide 0.03-0.1 mg/Kg o ranitidina 2 mg/Kg ogni 12 ore).
- Eseguire bolo di fentanile 3-5 mcg/Kg o di morfina 100 mcg/Kg e successivi boli ad orario.
- Intraprendere, in alternativa ai boli, una infusione continua di fentanile al dosaggio di 3-5 mcg/Kg/ora oppure morfina al dosaggio di 50 mcg/Kg/ora.
- Svezzare il neonato dal curaro, prima di iniziare la palliazione.
- Nel caso in cui non fosse disponibile un accesso venoso, può essere somministrata morfina per via orogastrica al dosaggio di 100 mcg/Kg seguita da successivi boli di 50 mcg/Kg ogni 4-6 ore, oppure metadone 0.1 mg/Kg ogni 4 ore per 2-3 dosi e a seguire ogni 6-12 ore.
- Trattare, se necessario i seguenti sintomi, che possono essere presenti:
 - Ambascia respiratoria-gasping: la morfina è più efficace di altri oppioidi e può essere somministrata a boli EV o

PO al dosaggio di 50 mcg/Kg, eventualmente associata alla furosemide 1-2 mg/Kg.

- Agitazione: all'oppioide può essere associata una benzodiazepine tipo Midazolam 0.02-0.05 mg/kg ogni 4 ore o Lorazepam 0.05-0.1 mg/Kg ogni 4-8 ore.
- Convulsioni: attacco con fenobarbitale 20 mg/Kg seguito da 2.5 mg/Kg dose ogni 12 ore.
- Sospendere la ventilazione meccanica invasiva, utilizzare eventualmente sistemi di CPAP con PEEP adeguate a migliorare l'impegno respiratorio.
- Posticipare a dopo il decesso, se possibile, eventuali accertamenti diagnostici, che possono comportare stress e dolore.

Al neonato deve essere fornito un ambiente termoneutrale, per cui, se dato in braccio ai genitori, deve essere avvolto in teli riscaldati e vestito con cappellino e scarpette di lana, per ridurre la dispersione termica. Può essere offerto al genitore di contenerlo fino all'arresto cardio-respiratorio, rendendo disponibile un ambiente idoneo alla situazione, come una saletta appartata del reparto, nel rispetto della privacy.

Se il neonato non è in braccio ai genitori, dovrebbe essere tenuto nella sua culla, accudito dall'infermiera di stanza che ne monitorizza le condizioni cliniche. I genitori vanno comunque informati in anticipo della morte imminente, in modo che abbiano il tempo di stare con il proprio bambino. I genitori dovrebbero essere lasciati con il loro bambino fino a quando lo desiderano, dando loro la possibilità di avere vicino altri parenti. Dovrebbe essere, inoltre, data l'opportunità di portarsi un ricordo del bimbo, che può essere la foto o il cartoncino

identificativo posto al letto del paziente o altri oggetti appartenuti al bambino. Senza un ricordo, senza una immagine, senza una rappresentazione del bambino, l'elaborazione del lutto potrebbe essere più difficoltosa. Provvedere affinché vengano accolti i desideri dei familiari di carattere religioso, culturale e sociale.

Nel caso di decesso improvviso, aspettare i genitori prima di comporre la salma avendo cura, ovviamente di mostrare il bambino solo dopo averlo sistemato nel migliore modo possibile (pulire dal sangue, togliere tubo endotracheale ecc), affidare il neonato appena deceduto alle loro cure in modo da aiutare a rendere meno irrealistico l'evento. Se il decesso avviene in assenza dei genitori, infatti, è importante dare loro la possibilità di vedere, ancora una volta, il bambino nella culla dove ha vissuto la sua breve esistenza, circondato dalle cose che lo hanno aiutato a vivere.

Per una migliore elaborazione del lutto è necessario il coinvolgimento dei genitori, momento fondamentale di tutto il processo di presa in carico, che dovrebbe essere condiviso da tutto il personale presente.

Una volta constatato il decesso, è importante fornire indicazioni precise sull'iter post-mortem e sul funerale.

Prima che i genitori lascino il reparto, sarebbe consigliabile dare informazioni, anche se preliminari, sulle cause del decesso e comunicare che saranno richiamati per ritirare la relazione clinica ed essere informati sulla opportunità di eseguire eventuali accertamenti (approfondimenti genetici, ecc.). Alla madre devono essere date precise raccomandazioni per la sop-

pressione dell'allattamento, per evitare l'insorgenza di ingorgo mammario*.

Assicurarsi che la famiglia abbia una rete di aiuto da parte dei familiari e/o amici. Richiedere l'autopsia con tatto e sensibilità. Dare la possibilità ai genitori di discutere le eventuali difficoltà che potrebbero incontrare nel comunicare la notizia della morte del bambino agli altri figli e/o alla famiglia, poichè, spesso, i genitori mostrano reazioni di dolore acuto, come disturbi somatici, senso di colpa, ostilità e perdita della capacità di ricoprire il proprio ruolo. Il colloquio di restituzione dovrebbe essere fissato preferibilmente dopo quattro settimane dalla scomparsa del neonato, in presenza del neonatologo che ha assistito al decesso e dello psicologo di reparto, che si prenderà carico del follow-up con lo scopo di definire se la elaborazione del lutto avviene in modo fisiologico o se è necessario un intervento specialistico.

* Consigliare docce calde, applicazione del ghiaccio ed assunzione di ibuprofene per ridurre l'edema ed il dolore e, se necessari, l'utilizzo del tiralatte periodico (5 minuti ogni 4-5 ore, per poi progressivamente ridurre la durata, es 3 minuti ogni 6-8 ore). Consigliare soppressori della montata come la bromocriptina (Dostinex®) somministrata durante i pasti 1 mg (due compresse da 0,5 mg in dose singola). Per la soppressione della lattazione il dosaggio raccomandato è di 0,25 mg (mezza compressa da 0,5 mg) ogni 12 ore per due giorni (1 mg dose totale).

Bibliografia

1. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, Persson J, Rebaglio M, Reid M, de Vonderweid U, Lenard H, Orzalesi M, Saracci R for the EURONIC study group. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physician' self-reported practices in seven European countries. *The Lancet* 2000;355:2112-2118.
2. Gale G, Brooks A. Implementing a Palliative Care Program in a Newborn Intensive Care Unit. *Advances in neonatal Care* 2006; vol 1:37-53.
3. 2005 American Heart Association (AHA) Guidelines for Cardiopulmonary resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular care (ECC) of Pediatric and Neonatal Patients: neonatal Resuscitation Guidelines. American Heart Association, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2006;117:e1029-1038.
4. Davies R. New understandings of parental grief: literature review. *J. of Advanced Nursing*. 2004; 46(5): 506-513.
5. Perinatal society of Australia and New Zealand perinatal mortality audit guideline; Section 3: Psychological and social aspects of perinatal bereavement; 2004:53-68.
6. American Accademy of Pediatrics, Palliative Care for Children *Pediatrics* 2000;106:351-356.

APPENDICE I

CLASSIFICAZIONE LIVELLI DI EVIDENZA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la classificazione dei livelli di evidenza e per la formulazione delle raccomandazioni si è fatto riferimento al documento elaborato dal Network SIGN e a quello elaborato dal Piano Nazionale per le Linee Guida (PNLG). (8-9)

SIGN

LIVELLI DI EVIDENZA

1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio molto basso di bias.
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio basso di bias.
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio alto di bias.
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi di caso-controllo o coorte . Studi di caso-controllo o di coorte di alta qualità con molto basso rischio di confondimento, bias o causalità e un'alta probabilità che la relazione sia causale.
2+	Studi di caso-controllo o di coorte ben condotti, con un basso rischio di confondimento, bias o causalità e una moderata probabilità che la relazione sia causale.
2-	Studi di caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di confondimento, o casualità e un rischio significativo che la relazione non sia causale.
3	Studi non analitici, per esempio, case-report, serie di casi.
4	Opinione dell'esperto.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	Almeno una metanalisi o una revisione sistematica o un RCT classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione <i>target</i> ; oppure una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi valutati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione <i>target</i> e con complessiva concordanza di risultati.
B	Un insieme di evidenze costituito principalmente da studi classificati come 2++, direttamente applicabili alla popolazione <i>target</i> e con complessiva concordanza di risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+.
C	Un insieme di evidenze consistenti principalmente di studi classificati come 2+, direttamente applicabili alla popolazione <i>target</i> e con complessiva concordanza di risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 2++.
D	Evidenze di livello 3 o 4; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 2+.
Good Practice Points	
Raccomandazione basate sulla esperienza dei componenti il gruppo di lavoro e ritenuta rilevante, per la quale non sono disponibili in letteratura evidenze scientifiche	

PNLG**LIVELLI DI PROVA**

Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinione di membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

APPENDICE II

SCORE DI FINNEGAN

Ora	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Pianto acuto	2																						
Pianto acuto continuo	3																						
Dorme meno di 1 ora dopo aver mangiato	3																						
Dorme meno di 2 ora dopo aver mangiato	2																						
Dorme meno di 3 ora dopo aver mangiato	1																						
Riflesso di Moro vivace	2																						
Riflesso di Moro molto vivace	3																						
Tremori medio-levi quando disturbato	1																						
Tremori marcati quando disturbato	2																						
Tremori medio-levi quando non disturbato	3																						
Tremori marcati quando non disturbato	4																						
Incremento del tono muscolare	2																						
Convulsione generalizzata	5																						
Frenetica suzione dei pugni	1																						
Difficoltà nell'alimentazione	2																						
Rigurgiti	2																						
Vomito a getto	3																						
Feci liquide	2																						
Feci acquose	3																						
Deidratazione	2																						
Shadigli frequenti	1																						
Sternuti	1																						
Congestione nasale	1																						
Sudorazione profusa	1																						
Marezzatura	1																						
Febbre-meno di 38,5°C	1																						
Febbre- maggiore 38,5°C	2																						
Frequenza respiratoria > 60/min	1																						
Frequenza respiratoria > 60/min, dispnea	2																						
Esofazioni al naso	1																						
Escoriazioni alle ginocchia	1																						
Escoriazioni all'alluce	1																						
Score orario totale	1																						

Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome:assessment and management. Addict Dis 1975;2141-158.

APPENDICE III

FARMACI DI MAGGIORE UTILIZZO NELL'ANALGESIA/SEDAZIONE/ANESTESIA DEL NEONATO

NOME DEL FARMACO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO	VIA di SOMMINISTRAZIONE	MODALITA' di DILUIZIONE	NOTE
ANESTETICI LOCALI					
Lidocaina + prilocaina	EMLA®	0.5-1 gr	Applicazione locale e bendaggio occlusivo per 30-60 minuti	Tubetto da 5 gr	Controllare ogni 15' eventuali reazioni locali
Lidocaina cloridrato	Lidocaina 1 % Lidocaina 2%	Dose massima 5 mg/kg o 0.5 ml/kg della soluzione all'1%	Infiltrazione sottocutanea	Per ogni ml di lidocaina 1% aggiungere 0.1 ml di bicarbonato di sodio	L'infiltrazione di lidocaina risulta essere meno dolorosa se tamponata con sodio bicarbonato 1:10
ANTIDOLORIFICI FANS					
Paracetamolo	Tachipirina®	10-15 mg/kg ogni 6-8/h	os	Flacone gocce 30 ml (100 mg/ml) 3 gtt=8 mg	Antidolorifico da utilizzare nel dolore lieve/moderato e come prosecuzione della terapia antalgica post-operatoria, durante e dopo l'utilizzo degli oppioidi
	Perfalgan®	20-30 mg/kg ogni 8 h <i>Attacco</i> : 20 mg/kg <i>Mantenimento</i> : 10-15 mg/kg ogni 6-8 ore	Rettale e.v.	Supposta lattante = 125 mg Flacone da 50 o 100 ml 1 ml = 10 mg Diluzione in F/G Infusione in 15 minuti	
Paracetamolo+ codeina	Lonarid®	15-20 mg/kg di paracetamolo ogni 12 ore	Rettale	Supposte lattanti (60 mg paracetamolo + 2.5 mg codeina)	Antidolorifico da utilizzare nel dolore lieve/moderato. In caso di uso prolungato attenzione alla possibile azione della codeina
	Tachidol®		os	Sciroppo 1 ml = 25 mg	

NOME DEL FARMACO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO	VIA di SOMMINISTRAZIONE	MODALITA' di DILUIZIONE	NOTE
OPPIOIDI					
Fentanil	Fentanyl-Hameln® Fentanest®	Bolo: 0.5-3 mcg/kg (max 5 mcg/kg) Infusione: 0.5-3 mcg/kg/h	e.v.	Fiala 2 ml = 0.1 mg Bolo: 1 ml fiala + 9 ml B/F/G → 1 ml=5mcg → Prendere 1 ml della soluzione + 4 ml B/F/G → 1 ml=1 mcg	Somministrazione del bolo lenta: in almeno 5 minuti Antidoto: Narcan 0.01-0.1 mg/kg
Morfina	Morfina Cloridrato	Bolo: 50-100 mcg/kg in 60' Infusione: 10-50 mcg/kg/h	e.v.	Fiala da 1 ml = 10 mg Bolo: 1 ml fiala + 9 ml B/F/G → Prendere 1 ml della soluzione + 9 ml B/F/G → 1 ml=100 mcg	Antidoto: Narcan 0.01-0.1 mg /kg
Remifentanil	Ultiva®	Bolo: 1 mcg/kg Infusione: 0.01-0.1 mcg/kg/h	e.v.	Fiala 1 mg. Diluire con 1 ml di B/F/G + 9 ml di B/F/G → 1 ml = 100 mcgr → Prendere 0.1 ml soluzione + 9 ml B/F/G → 1 ml = 1 mcgr	Da infondere in almeno 30 secondi. Emivita: 3-10 minuti. Antidoto: Narcan 0.01-0.1 mg /kg
BARBITURICI					
Tiopentale	Pentothal® Farmotal®	2-4 mg/kg	e.v.	Fiala da 500 mg Ricostituire il flacone con 20 ml di B/F/G → 1 ml = 25 mg Prendere 1 ml della soluzione + 9 ml di B/F/G → 1 ml = 2.5 mg	Anestetico generale privo di effetto analgesico. Utile nell'induzione di anestesia per il mancato effetto sedativo. Attenzione all'effetto di depressione miocardica

NOME DEL FARMACO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO	VIA di SOMMINISTRAZIONE	MODALITA' di DILUIZIONE	NOTE
BENZODIAZEPINE					
Midazolam	Ipnovel® Midazolam- hamelin®	Bolo: 0.02-0.5 mg/kg Infusione: 0.05-0.1 mg/kg/h	e.v.	Fiala 1 ml = 5 mg Bolo: 1 ml fiala + 9 ml B/F/G 1 ml = 0.5 mg → Prendere 1 ml soluzione + 4 ml B/F/G → 1 ml = 100 mcg = 0.1 mg	Antagonista: Anexate 10-30 mcg/kg
ALTRI ANESTETICI PER VIA EV					
Ketamina levogira	Ketanest®	1-2 mg/kg in 1'	e.v.	25 mg/ml Diluzione: prendere 1 ml e portarlo a 2.5 ml di B/F/G → 1 ml = 10 mg	Non in commercio in Italia. Richiedere autorizzazione Ministeriale per l'importazione. Sul sito dell' AIFA c'è riportata la procedura da seguire.
Propofol	Diprivan® Propofol	1-2 mg/kg	e.v.	Preparazione 10 mg/ml Diluzione: Prendere 1 ml + 9 ml di B/F/G → 1 ml = 1 mg	
MIORILASSANTI					
Suxamethonio	Succinilcolina Midarine®	2 mg/kg	e.v.	Succin. Fiala 10 ml = 500 mg Midarine 2 ml = 100 mg Prendere 1 ml fiala + 9 ml B/F/G → Prendere 1 ml della soluzione + 4 ml B/F/G → 1 ml = 1 mg	A breve durata d'azione: 5-10 minuti
Mivacurio	Mivacron®	0.3 mg/kg	e.v.	1 ml = 2 mg Prendere 1 ml + 9 ml G/F → 1 ml = 0.2 mg	Antagonista: Neostigmina 0.025 – 0.1 mg/kg
Vecuronio	Norcuron®	Bolo: 0.1 mg/kg Infusione: 0.05-0.1 mg/kg/h	e.v.	Fiala 10 mg Bolo: Diluire la fiala con 10 ml di F/G → Prendere 1 ml della soluzione + 9 ml F/G → 1 ml = 0.1 mg	Antagonista: Neostigmina 0.025 – 0.1 mg/kg

NOTA: B: Bidistillata F: Fisiologica G: Glucosata 5%

APPENDICE PER FARMACI ANTIDOTI

NOME DEL FARMACO	NOME COMMERCIALE	ANTAGONISTA DI	DOSAGGIO	VIA di SOMMINISTRAZIONE	MODALITA' DI DILUIZIONE	NOTE
Naloxone	Narcan 1 ml / 0.4 mg	Opioidi (Fentanyl/Morfina)	Dose iniziale : 0.01 mg/Kg Se non efficace: 0.1 mg/Kg	e.v. se non disponibile accesso venoso, può essere somministrato sc o im	Fiala 1 ml = 0.4 mg Prendere 1 ml della fiala soluzione + 3 ml B/F/G → 1 ml = 0.1 mg 0.1 ml = 0.01 mg	Da tenere sempre a disposizione durante l'utilizzo degli oppioidi
Neostigmina	Prostigmina Intrastigmina	Miorilassanti (vecuronio, pancuronio)	0.025 – 0.1 mg/kg	e.v.	Fiala 1 ml = 0.5 mg Prendere 1 ml + 9 ml B/F/G → 1 ml = 0.05 mg	Associare atropina 0.02-0.03 mg/kg e.v.
Flumazenil	Anexate	Midazolam	10-30 mcg/kg	e.v.	Fiala 10 ml = 1 mg Fiala 5 ml = 0.5 mg Prendere 1 ml della fiala + 9 ml di F/G → 1 ml = 0.01 mg = 10 mcg	Utilizzato nella depressione respiratoria da benzodiazepine

CONCLUSIONI

La diffusione di queste linee guida e raccomandazioni sull'analgesia e sedazione in corso di procedure invasive nel neonato dovrebbe contribuire ad aumentare la consapevolezza tra gli operatori della necessità di un adeguato controllo del dolore procedurale nel neonato, come avviene ormai nel bambino e nell'adulto, indipendentemente dall'età gestazionale e dalla gravità della situazione clinica. Un'efficace trattamento del dolore nel neonato non può prescindere da una precisa identificazione delle fonti di dolore e da una sua adeguata valutazione. L'uso degli approcci terapeutici suggeriti in queste raccomandazioni deve essere eseguito da operatori esperti in grado di far fronte ai possibili effetti collaterali derivanti dall'uso dei farmaci.

La prevenzione ed il trattamento del dolore devono essere considerati una priorità nell'ambito delle cure neonatali al fine di superare una condizione ancora molto diffusa tra gli operatori in TIN che sembrano tollerare di più l'evenienza di un dolore malcontrollato, piuttosto che superare la propria indecisione nell'uso razionale e consapevole dei farmaci analgesici.

RINGRAZIAMENTI

Un grazie particolare al Professor Franco Zacchello Direttore del Dipartimento di Pediatria di Padova, per il sostegno a questo progetto e alla dott.ssa Franca Giusti, responsabile dell'Unità Semplice di Anestesia Pediatrica presso il Dipartimento di Pediatria di Padova, che ha revisionato il testo.

Si ringraziano l'Associazione delle Famiglie dei Bambini Nati Pretermine e a Termine ricoverati in una Unità di Terapia Intensiva del Veneto ed il Coordinamento Nazionale delle Associazioni per la Neonatologia per aver condiviso queste Linee Guida.



Associazione delle famiglie dei bambini nati pretermine e a termine ricoverati in una unità di terapia intensiva neonatale del Veneto.



ONLUS
Coordinamento Nazionale
delle Associazioni per la Neonatologia

Sede presso la Divisione di Neonatologia del Policlinico di
Modena T. 059/330102 Banca Etica ABI 05016
CAB 12101 QN C n°ce: 515151

www.vivereonlus.com

BIBLIOGRAFIA

1. Anand KJS. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.
2. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experience alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000;77:69-82.
3. Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. In Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ Editors Pain in neonates. 2nd Revised and Enlarged Edition. Amsterdam. Elsevier; 2000: p 9-21.
4. Grunau RVE. Long-term consequences of pain in human neonates. In Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ Editors Pain in neonates. 3rd Edition. Amsterdam. Elsevier; 2007: p 55-76.
5. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000;284:1939-1947.
6. Simons SHP, van Dijk M, Anand KS, Roothoof 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; 157:1058-1064.
7. P. Lago, AM Guadagni, D. Merazzi, G. Ancora, CV Bellieni, A. Cavazza. Pain Management in the Neonatal Intensive Care Unit: a National Survey in Italy. *Pediatric Anesthesia* 2005;15:925-931.
8. Piano Nazionale per le Linee Guida, Manuale Metodologico. Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Agenzia per i Servizi sanitari Regionali (ASSR) Maggio 2002-Aggiornamento Maggio 2004.

9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): A guideline developers' handbook. SIGN Publication N.50, May 2004.
10. Bertino E, Corchia C, Gagliardi L. La produzione di linee guida nell'ambito della SIN, Riv Ital Pediatr (IJP) 2000, 26: 371-375.
11. Shah V, Ohlsson A. Venipuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4): CD001452.
12. Shah VS, Taddio A, Bennet S, Spiedel BD. Neonatal pain response to heel stick versus venipuncture for routine blood sampling. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F 143-144.
13. Barker DP, Willets B, Cappendijk VC, Rutter N. Capillary Blood sampling: should the heel be warmed? Arch Dis Child 1996;74:F139-F140.
14. Janes M, Pinelli J, Landry S, Downwy S, Paes B. Comparison of capillary blood sampling using automated incision device with or without warming of the heel. J Perintol 2002;22:154-158.
15. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, Ceccarelli S, Buonocore G. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomised controlled trial. Pediatr Res. 2002 Apr; 51(4):460-463.
16. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J. Kangaroo care is effective in diminishing pain responses. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:1084-108.
17. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, Buonocore G. Sensorial Saturation for neonatal analgesia. Clin J Pain 2007;23:219-221.
18. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugre M, Ville Y. Analgesic effects of breast feeding in term neonates: RCT. BMJ 2003;326:13-19.
19. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3) CD004950.

20. Vertanen H, Fellman V, Brommels M, Viinikka L. An automatic incision for obtaining blood samples from the heels of preterm infants causes less damage than conventional manual lancet. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 2001; 84:F53-55.
21. Shepherd AJ, Hons BA, Glenesk A, Niven CA, Mackenzie J. A scottish study of heel-prick blood sampling in newborn babies. *Midwifery* 2006;22:158-168.
22. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3): CD 001069.
23. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, Basaran M. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborn. *Eur J Padiatr* 1999; 158:63-66.
24. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborn given oral glucose. *Acta Paediatr* 1997; 86:217-220.
25. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Oliver-Martin M. Randomized trial of analgesic effects of sucrose, glucose and pacifier in term neonates. *BMJ* 1999;319:1393-1397.
26. Corbo MG, Mansi G, Stagni A, Romano A, Van Der Heuvel J, Capasso L, Raffio T, Zoccali S, Paludetto R. Non-nutritive sucking during heelstick procedures decrease behavioral distress in the newborn infant. *Biol Neonate* 2000; 77:162-167.
27. Stevens B, Johnston C, Taddio a, Jack A, Narciso J, Stremmler R, Ko G, Aranda J. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20:216-221.
28. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 1998; 79: F209-F211.
29. Larsson BA, Tannefeldt G, Lagercranz H, Olsson GL. Alleviation of the pain of venipuncture in neonates. *Pediatrics* 1998; 101:882-886.

30. Robieux I, Kumar R, Radhakrishnan S, Koren G. Pain perception and effectiveness of eutectic mixture of local anesthetics in infants undergoing venipuncture. *Pediatr Research* 1992;32:520-523.
31. Essik-Tebbes CM, Wuis EW, Liem KD, van Dongen RTM, Hekster YA. Safety of lidocaine-prilocaine cream application four times a day in premature neonates: a pilot study. *Eur J Pediatr* 1999; 158:421-423.
32. Taddio A. A systematic review of EMLA. *Pediatr* 1998;101(2):1-9.
33. Gourrier E, Hanache AE, Karoubi P, Mouchnino G, Merbouche S, Lerailliez J. Problèmes cutanés après application d'EMLA chez des prématurés. *Arch Pédiatr* 1996; 3:289-290.
34. Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham BB. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-MAX (4% Liposomal Lidocaine) as compared with Eutetic Mixture of Local Anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics* 2002; 109:1093-1099.
35. Long CP, McCafferty DF, Sittlington NM, Halliday HL, Woolfson AD, Jones DS. Randomized trial of novel tetracaine patch to provide local anaesthesia in neonates undergoing venepuncture. *British J Anaesthesia* 2003;91:514-518.
36. Anand KJS and the International Evidence-Based group for neonatal pain "Consensus Statement for the prevention and Management of pain in the newborn". *Arch Pediat Adolesc Med* 2001;155:173-180.
37. Shah V., Ohlsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates: a systematic review. *Clin Perinatol* 2002; 29:535-554.
38. Carbajal R., Eble B., Anand K.J.S. Premedication for tracheal intubation in neonates: Confusion or Controversy? *Semin Perinatol* 2007; 31:309-317.
39. Bendixen D, Halvorsen CA, Hjelt K, Flash H. Lignocaine gel used for lubrication of intranasal and endotracheal tubes in premature neonates. *Acta Paediatrica* 1994;83: 493-497.

40. Roberts K, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl and mivacurium. *Pediatrics* 2006;188:1583-1591.
41. Dempsey EM, Hazzani F Al, Faucher D, Barrington KJ. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91: F279-F282.
42. Barrington KJ, Byrne PJ. Premedication for neonatal intubation. *Am J Perinatol* 1998;15:213-216.
43. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119: e1248-1255.
44. Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung J-T. Randomized controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F34-F37.
45. Pereira e Silva Y, Santiago Gomez R, de Oliveira Marcatto J, Alves Maximo Thadeu, Ferreira Barbosa R, Simões e Ailva A. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F293-294.
46. Welzing L and Roth B. Experience with remifentanyl in neonates and infants. *Drug* 2006;66(10):1339-1350.
47. Milesi C, Pidoux O, Sabatier E, Badr M, Cambonie G, Picaud JC. Nitrous oxide analgesia for intubating preterm neonates: a pilot study. *Acta Paediatrica* 2006;95:1104-1108.
48. Bellù R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No: CD004212. DOI: 10.1002/14651858.CD004212.pub3.
49. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJS, Branco de Almeida MF, de Arayo Peres C, Miyoshi MH. Physiological, hormonal and behavioral responses to single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm newborn. *J Pediatr* 1998;132:954-959.

50. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelusa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. Results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:331-338.
51. Taddio A. Evidence for systemic morphine and fentanyl analgesia. In Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ Editors *Pain in neonates.* 3rd Edition. Amsterdam. Elsevier; 2007: p 141-154.
52. Kart T. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review. *Pediatr Anaesth* 1997; 7: 5-11.
53. 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;134:144-150.
54. Lago P, Benini F, Agosto C, Zacchello F. Randomized controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F194-F197.
55. Roth B, Schlunder C, Houben F, Gunther M, Theisohn M. Analgesia and sedation in neonatal intensive care using fentanyl by continuous infusion. *Dev Pharmacol Ther* 1991;17:121-127.
56. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Detorre D, Stefano JL. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996;129:140-145.
57. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist L, Young TE, Boyle EM, Carbajal R, Bhutani VK, Moore MB, Kronsberg SS, Barton BA for the NEOPAIN Trial. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet* 2004;363:1673-1682.
58. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenwoorden HJ, Johgeneel N, Bunkers C, Smink E, Anand KJ, van der Aker, Tibboel D. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2419-2427.

59. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002052.
60. Stevens BJ, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. The premature infants pain profile: a development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
61. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* 1993 Sep;12(6):59-66.
62. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool of assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed* 2001;85:F36-41.
63. Finnegan LP, Kaltenbach K. Neonatal abstinence syndrome. In: Hoekelman RA, Friedmen SB, Nelson N, Seidel HM Eds. *Primary Pediatric Care*. 2nd Ed, Mosby, 1992, pp. 1367-1378.
64. Oei J, Lui K. Management of the newborn infant affected by maternal opiates and other drugs of dependency. *J Pediatr Child Health* 2007;43:9-18.
65. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 1998; 101:1079-88.
66. Abdel-Latif ME, Pinnr J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics* 2006; 117:e1163-1169.
67. Osborn DA, Jeffery HE, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002059.
68. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Peterhell A, Thau K, Fischer G. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Dependence* 2007; 87:131-138.

69. Osborn DA, Jeffery HE, Cole M. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002053.
70. 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;22:763-767.
71. Rouss K, Gerber A, Albisetti M, Hug M, Bernet V. Long term subcutaneous morphine administration after surgery in newborn. *J Perinat Med* 2007;35:79-81.
72. Baxter AL, Fisher RG, Burke BL, Goldblatt SS, Isaacman DJ. Local anesthetic and stylet styles: factors associated with resident lumbar puncture success. *Pediatrics* 2006; 117:876-881.
73. Molina A. Factors associated with lumbar puncture success. *Pediatrics* 2006;118: 842-843.
74. Gleason CA, Martin RJ, Anderson JV, Waldemar AC, Sanniti KJ, Fanaroff AA. Optimal position for a spinal tap in preterm infants. *Pediatrics* 1983;71:31-35.
75. Weisman LE, Merenstein GB, Steenbarger JR. The effect of lumbar puncture position in sick neonates. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1077-1079.
76. Habert J, Haller JO. Iatrogenic vertebral body compression fracture in a premature infant caused by extreme flexion during positioning for a lumbar puncture. *Pediatr Radiol* 2000; 30:410-411.
77. Kaur G, Gupta P, Kumar A. A randomized trial of Eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:1065-1070.
78. Pinheiro JM, Furdon S, Ochoa LF. Role of local anesthesia during lumbar puncture in neonates. *Pediatrics* 1993; 91:379-382.
79. Caraccio C, Feinberg P, Hart LS, Quin M, King J, Lichenstein R. Lidocaine for lumbar punctures: a help not a hindrance. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1044:1046.
80. Porter FL, Miller JP, Cole FS, Marshall RE. A controlled clinical trial of local anesthesia for lumbar punctures in newborns. *Pediatrics* 1991;88:663-669.

81. Kokki H, Hendolin H, Turunen M. Postdural puncture headache and transient neurologic symptoms in children after spinal anaesthesia using cutting and pencil point paediatric spinal needles. *Acta Anaesthssiol Scand* 1998; 42: 1076-1082.
82. Potgieter S, Dimin S, Lagae L, Van Calenbergh F, Plets C, Demaerel P, Casaer P. Epidermoid tumours associated with lumbar punctures performed in early neonatal life. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:266-269 .
83. Coley BD, ShielsWE, Hogan MJ. Diagnostic and interventional ultrasonography in neonatal and infant lumbar puncture. *Pediatr Radiol* 2001;31:399-402.
84. Arda IS, Gurakan B, Aliefendioglu D, Tuzun M. Treatment of pneumothorax in newborn: use of venous catheter versus chest tube. *Pediatrics International* 2002;44:78-82.
85. Davie RJ. Buffering the pain of local anaesthetics:a systematic review. *Emergency medicine* 2003;15:81-88.
86. Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropina needed with ketamina sedation? A prospective randomised, double blind study. *Emergency Medicine Journal* 2006; 23: 206-209.
87. Menon G, Anand KJS, McIntosh N. Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 1998; 22:417-424.
88. Allegaert K, Naulaers G, Debeer A, Breysem L, Ferens I, Vanhole C, Devlieger H, Tibboel D. The use of methohexital during chest tube removal in neonates *Pediatric Anaesthesia* 2004; 14: 308-312.
89. Rosen DA, Morris JL, Rosen KR, Valenzuela RC, Vidulich MG, Stelman RJ, Gustafson RA. Analgesia for pediatric thoracostomy tube removal. *Anesth Analg* 2000; 90: 1025-1028.
90. Management of procedure-related pain in neonates. *Pediatrics and Guideline Statement Child Health Division, The Royal Australasian College of Physicians, Journal of Pediatrics and Child Health* 2006; 42: S31-S39.
91. Neideckr J. Anestésie pour fermeture du canal arteriel. *Archives de Pédiatrie*, 2006 ; 13: 751-757.

92. Anand KJS, Sippel WG, Aynsley-Green A. Randomized Trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *The Lancet* 1987;1:234.
93. Shew SB, Keshen TH, Glass NL, Jahoor F, Jaksc T. Ligation of a patent ductus arteriosus under fentanyl anesthesia improves protein metabolism in premature neonates. *Journal of Pediatric Surgery* 2000; 359:1277-1281.
94. Collins C, Koren G, Crean P, Klein J, Roy L, MacLeod SM. Fentanyl pharmacokinetics and haemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. *Anaesth Analg* 1985;64:1078-1080.
95. Bricker SRW. Pharmacokinetics of bupivacaine following intraoperative intercostals nerve block in neonates and in infants aged less than 6 months. *Anesthesiology* 1989;70:942-947.
96. American Academy of Pediatrics, Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-576.
97. Belda S, Pallàs CR, De la Cruz J, Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: It is painful? *Biol Neonate* 2004;86:195-200.
98. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, McIntosh N. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2006;91:F166-168.
99. Mahta M, Adams GGW, Bunce C, Xing W, Hil M. Pilot study of the systemic effects of three different screening methods used for retinopathy of prematurity. *Early Human Development* 2005; 81:355-360.
100. Haigh PM, Chiswick ML, O'Donoghue EP. Retinopathy of prematurity: systemic complication associated with different anesthetic techniques at treatment. *Br J Ophthalmol* 1997 81:283-287.
101. Chen SDM, Sundaram V, Wilkinson A, Patel CK. Variation in anaesthesia for the treatment of retinopathy of prematurity- a survey of ophthalmologist in the UK. *Eye* 2007 21:1033-1036.

102. Lyon F, Dabbs T, Meara O. Ketamine sedation during the treatment of retinopathy of prematurity. *Eye* 2007;6: 1-3.
103. Anand JKS. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatal* 2007; 27: S4-S11.
104. Bouwmeester NJ, Hop WC, van Dijk M, Anand KJ, van den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Int Care Med* 2003;29:2009-15.
105. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, Kuizenga AJ, van Dam JG, Anand KJ, Tibboel D, Okken A. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 1999; 80: F59-F63.
106. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: NSAID's. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:251-259.
107. Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2006, 19:285-292.
108. Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. NSAID's in neonates. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 385-384.
109. Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, Giannantonio C, De Carolis MP, Zecca E, Romagnoli C. Use of intravenous ketorolac in the neonate and premature babies. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14:487-492.
110. Moffett BS, Wann TI, Carberry KE, Mott AR. Safety of ketorolac in neonates and infants after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16:424-428.
111. Kokki H. NSAID's for postoperative pain. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 102-123.
112. Devaraam P. Ketorolac and renal compromise in neonates. *Pediatrics* 2007; 119:421-422.
113. Hansen TG. Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Rev Neurother* 2004;4:781-791.

114. Bösenberg AT, Thomas J, Cronje L, Crean PM, Gustafsson U, Huledal G, Larsson LE. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. *Paediatr Anaesth* 2005;15:739-749.

CURATORI

PAOLA LAGO

*U.O. di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale,
Dipartimento di Pediatria, Università di Padova*

DANIELE MERAZZI

*U.O. di Terapia Intensiva Neonatale-Neonatologia,
Az. Ospedale Sant'Anna, Como*

ELISABETTA GARETTI

*Struttura Complessa di Neonatologia - Az Ospedaliero-Universitaria,
Policlinico Modena*

In collaborazione con:

GINA ANCORA

*Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia,
S. Orsola-Malpighi Università di Bologna*

LUISA PIERAGOSTINI

*UOC di Neonatologia e TIN Complesso Ospedaliero
San Filippo Neri, Roma*

CARLO VALERIO BELLINI

*U.O. di Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico "Le Scotte",
Università di Siena*

ANNA PIRELLI

U.O. TIN e Patologia Neonatale, Ospedale San Gerardo, Monza

LUIGI MEMO

*U.O. di Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Martino,
Azienda USSL 1 Belluno*

MARISA PUGLIESE

*Neonatologia, Settore Psicosociale, Az Ospedaliero-Universitaria,
Policlinico Modena*

Stampato mese di APRILE 2008 presso la CLEUP sc
“Coop. Libreria Editrice Università di Padova”
Via G. Belzoni, 118/3 - Padova (Tel. 049/650261)
www.cleup.it