

**RACCOMANDAZIONI PER L'ANALGO SEDAZIONE
IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA:
valutazione del dolore e della sedazione, piano terapeutico,
tolleranza, sospensione del trattamento, astinenza**

ELENCO PARTECIPANTI alla stesura delle raccomandazioni:

**Simonetta Baroncini
Angela Amigoni
Alessandra Conio
Alessandro Mantovani
Beatrice Vasile
Ercolina Corolli
Federica Ferrero
Francesca Stoppa
Gianluca Vigna
Elisabetta Lampugnani
Manuela L'Erario
M. Cristina Mondardini**

INDICE

INTRODUZIONE	4
METODOLOGIA	4
1 – PRINCIPI GENERALI	5
Raccomandazione 1	5
Raccomandazione 2	5
2 - VALUTAZIONE DELLA ANALGESIA: MISURA DEL DOLORE	5
Raccomandazione 3	5
Raccomandazione 4	5
3 - VALUTAZIONE DELLA SEDAZIONE	6
Raccomandazione 5	6
Raccomandazione 6	6
4-FARMACI PER L'ANALGESIA	7
4-1 VARIAZIONI FARMACOCINETICHE NEL BAMBINO	7
4-2 LA SCELTA DEL FARMACO	7
Raccomandazione 7	8
4-3 VIE DI SOMMINISTRAZIONE, MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE e DURATA DELLA SOMMINISTRAZIONE	8
Raccomandazione 8	8
Raccomandazione 9	8
Raccomandazione 10	8
4-4 FARMACI <i>OFF LABEL</i>	9
Raccomandazione 11	9
4-5 FARMACI ANALGESICI	9
Raccomandazione 12	9
Raccomandazione 13	9
4-5-1 OPPIOIDI.....	9
MORFINA	9
DERIVATI SINTETICI FENILPIPERIDINICI.....	10
Raccomandazione 14	10
CODEINA.....	10
METADONE	11
TRAMADOLO	11
4-5-2 ANALGESICI NON OPPIOIDI.....	11
IBUPROFENE.....	12
PARACETAMOLO	12
Raccomandazione 15	13
4-6-1 ANESTETICI LOCALI TOPICI	13
EMLA	13
Raccomandazione 16	13
LIDOCAINA LIPOSOMIALE.....	13
4-6-2 BLOCCHI CENTRALI E BLOCCHI PERIFERICI	13
5-FARMACI PER LA SEDAZIONE	14
5-1 BENZODIAZEPINE	14
MIDAZOLAM.....	14
Raccomandazione 17	14
Raccomandazione 18	15
LORAZEPAM	15
DIAZEPAM.....	15
5-2 IPNOINDUTTORI	15
BARBITURICI	15
PROPOFOL	16
Raccomandazione 19	16
Raccomandazione 20	16

6-FARMACI ADIUVANTI.....	16
CLONIDINA	16
Raccomandazione 21	16
DEXMEDETOMIDINA	17
KETAMINA	17
Raccomandazione 22	17
7-TECNICHE NON FARMACOLOGICHE.....	18
Raccomandazione 23	18
Raccomandazione 24	18
Raccomandazione 25	18
Raccomandazione 26	19
Raccomandazione 27	19
8-TOLLERANZA.....	19
8-1 FATTORI CHE INFLUISCONO SULLO SVILUPPO DELLA TOLLERANZA	19
8.2 STRATEGIE DI PREVENZIONE	20
Raccomandazione 28	20
Raccomandazione 29	20
Raccomandazione 30	20
Raccomandazione 31	20
Raccomandazione 32	20
9- SINDROME D'ASTINENZA.....	21
9-1 FATTORI DI RISCHIO	21
9-2 VALUTAZIONE DELL'ASTINENZA	22
Raccomandazione 33	22
9-3 STRATEGIE DI PREVENZIONE.....	22
Raccomandazione 34	22
Raccomandazione 35	22
Raccomandazione 36	23
9-4 TRATTAMENTO DELL'ASTINENZA	23
Raccomandazione 37	23
Raccomandazione 38	23
BIBLIOGRAFIA.....	24
LIVELLI DI EVIDENZA	31
Tab 1	31
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	31
Tab2	31
FARMACI ANALGESICI OPIOIDI	32
Tab 3	32
FARMACI ANALGESICI ADIUVANTI.....	32
Tab 4	32
PARACETAMOLO.....	33
Tab 5	33
FARMACI ANALGESICI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS).....	34
Tab 6	34
ANESTETICI LOCALI.....	35
Tab 7	35
FARMACI SEDATIVI.....	35
Tab 8	35
Tab 9	36
Tab 10.....	37
CONVERSIONI.....	38
Tab 11	38
Tab 12.....	39

INTRODUZIONE

Il ricovero in terapia intensiva è per il neonato e il bambino, un'esperienza spiacevole, fonte di stress e di stimoli dolorosi.

La memorizzazione delle esperienze dolorose può ripercuotersi negativamente sulle successive fasi dello sviluppo cognitivo e psicologico e modificare il comportamento 1 .

Il controllo del dolore e il contenimento della paura e dell'agitazione e dello stress rappresentano perciò un obiettivo irrinunciabile nel management del paziente pediatrico critico.

La convinzione che tale obiettivo possa essere perseguito solo se affrontato in modo sistematico, multidisciplinare e multimodale ha spinto i membri del Gruppo di Studio (GdS) analgesia e sedazione in terapia intensiva pediatrica (TIP) della SARNePI a stilare una serie d'indicazioni riguardanti la gestione della analgosedazione con alcuni propositi:

garantire al bambino ricoverato in terapia intensiva un trattamento che controlli efficacemente il dolore e un livello adeguato di sedazione

rendere omogenei i trattamenti nelle TIN e nelle TIP italiane

promuovere protocolli terapeutici scritti

METODOLOGIA

E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura riguardante l'argomento utilizzando i principali motori di ricerca e limitando il periodo delle pubblicazioni agli ultimi 10 anni (2000-2010). Sono stati analizzati i livelli di evidenza dei singoli lavori (Tab 1) per assegnare il grado alle raccomandazioni (Tab 2) , secondo il sistema di punteggio revisionato dello SIGN 2 .

Sono state, in modo particolare, esaminate le linee guida e le raccomandazioni formulate da società scientifiche o da professionisti esperti di altri paesi europei: Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children (Intensive Care Med 2006) 3 , *Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques* (Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008) 4 .; per quanto riguarda l'età neonatale sono state considerate le indicazioni dell'International Evidence-Based Group for Neonatal Pain (Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn, Arch Pediatr Adolesc Med 2001) 5 , del Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology (Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy, Pediatric Anesthesia 2005 6 . Linee guida per la prevenzione ed il trattamento del dolore nel neonato 2008 del Ministero della Salute "IL DOLORE NEL BAMBINO" Strumenti pratici di valutazione e terapia 2010 [7], dell'AAP 8 e dell' APA condivise – Royal College of Nursing: The recognition and assessment of acute pain in children. Clinical Practice Guidelines 2009 [9].

E' stato fatto riferimento alle Linee guida sul dolore post operatorio: Buona pratica clinica in tema di dolore postoperatorio e da procedura (sito SARNePI).Testo adottato e tradotto dalle linee guida della Association of Pediatric Anesthesia (APA), Royal College of Nursing (RCN) e Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).

Essendo modesto il livello di evidenza disponibile nella maggioranza degli articoli presenti in letteratura, il gruppo di studio nell'elaborazione delle raccomandazioni, a loro supporto, si è avvalso del confronto con esperti.

1 – PRINCIPI GENERALI

E' noto che dolore, paura e ansia non trattati, inducono reazioni dei parametri clinici e comportamentali che determinano alterazioni neurovegetative, ormonali e metaboliche, producendo conseguenze a breve e lungo termine [10].

Raccomandazione 1

Ogni paziente critico ricoverato in terapia intensiva pediatrica deve avere un piano terapeutico che identifichi e fornisca sempre un'adeguata analgesia e, quando necessario, un trattamento sedativo per contenere l'agitazione e il disagio (grado di raccomandazione C).

Il trattamento somministrato deve essere adeguato alle esigenze del paziente, l'obiettivo dell'analgo-sedazione dovrebbe essere paziente-specifico per la variabilità dei casi.

Raccomandazione 2

Deve essere eseguita regolarmente la valutazione dell'analgesia (grado di raccomandazione C) e del livello di sedazione (grado di raccomandazione C), per verificare che l'obiettivo stabilito sia raggiunto e mantenuto.

Il piano terapeutico deve regolarmente essere rivisto e controllato sulla base delle indicazioni individuate dalla valutazione e secondo l'andamento clinico del paziente.

2 - VALUTAZIONE DELLA ANALGESIA: MISURA DEL DOLORE

La misurazione del dolore è uno standard di cura da applicare con metodi validati, adeguati all'età e al tipo di paziente e rappresenta il migliore indicatore di efficacia del trattamento in corso.

L'articolo 7 della legge 38/2010 cita l'obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica e infermieristica.

Al pari di altri parametri vitali, il team infermieristico misura il dolore secondo una programmazione che deve prevedere valutazioni supplementari in caso di procedure invasive, o se il dolore è scarsamente controllato.

Gli strumenti di misurazione sono le scale suddivisibili in due categorie: scale di autovalutazione e scale osservazionali.

Raccomandazione 3

Le scale di autovalutazione (self-report) sono uno strumento validato e nel paziente con adeguato sviluppo cognitivo-emozionale, cosciente e in grado di comunicare, vanno sempre preferite (grado di raccomandazione C).

A partire da 3 anni di età possono essere usati strumenti di autovalutazione in cui il bambino associa il proprio dolore a fotografie o disegni di facce che rappresentano diversi gradi di gioia e di dolore (Wong/Baker Faces Rating Scale, Oucher Scale) 11,12 .

Per età uguale o superiore a 8 anni possono essere utilizzate, come per l'adulto, la scala numerica (Numeric Rating Scale, NRS) 13 o la scala analogico-visiva (Visual Analogue Scale, VAS) 14 .

Raccomandazione 4

Le scale osservazionali sono da applicare se il paziente è di età inferiore a 3 anni o non è in grado di comunicare (grado di raccomandazione D).

Alcune di queste scale associano all'osservazione di parametri comportamentali (espressioni del volto, vocalizzazione, atteggiamento posturale, movimenti) la registrazione di parametri fisiologici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) questi ultimi, però sono meno specifici perché condizionati da variabili cliniche e farmacologiche.

La rilevazione del dolore eseguita con una scala osservazionale potrebbe essere influenzata dall'osservatore, è bene perciò che il personale sia addestrato, rispetti i tempi di osservazione e segua le indicazioni suggerite.

Sono proposte: la Objective Pain Scale (OPS) 15 ,la Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) 16 , la FLACC scale 17 quest'ultima valuta anche il grado di discomfort del paziente 18 .

Recenti studi di applicazione della FLACC dimostrano nel bambino, un'eccellente affidabilità e validità 19 .

Per quanto riguarda il neonato vengono utilizzate scale validate come la PIPP 20 per il dolore acuto da manovra, la CRIES 21 per il dolore post-operatorio e la EDIN 22 per il dolore cronico o in corso di ventilazione. Di più semplice utilizzo e di più recente introduzione nella pratica clinica è la scala NPASS 23 che permette anche la valutazione del livello di sedazione con opportune correzioni in base all'EG.

3 - VALUTAZIONE DELLA SEDAZIONE

Dopo aver scelto la scala di valutazione appropriata per età e capacità di comunicazione del paziente, anche in linea con la condizione clinica e il trattamento correlato, occorre pianificare l'applicazione.

Raccomandazione 5

Il monitoraggio del livello di sedazione deve essere, al pari della misurazione del dolore, valutato regolarmente e documentato utilizzando scale appropriate (grado di raccomandazione C).

Raccomandazione 6

Il sistema di punteggio validato più utilizzato è la COMFORT scale che può essere utilizzata anche in epoca neonatale (grado di raccomandazione B). 24

Recentemente è proposta una variante, non ancora validata, la Comfort Behavioural Scale (COMFORT B) in cui sono esclusi i due parametri cardiocircolatori (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) 25 .

La misurazione di un punteggio al di sopra o al di sotto di un range ottimale, individua rispettivamente una condizione di sedazione in difetto o in eccesso ed è utile per titolare il dosaggio dei farmaci sedativi, riducendo l'incidenza di effetti collaterali depressivi sulla funzione respiratoria e cardiocircolatoria che potrebbero prolungare la necessità di ventilazione meccanica e la durata del ricovero in Terapia Intensiva.

La COMFORT scale stimando il discomfort del paziente è utilizzata anche come metodo di valutazione della copertura antalgica fin dall'età neonatale 26 .

L'esigenza di metodiche in grado di fornire una valutazione del paziente sottoposto ad analgesedazione profonda o a trattamento con bloccanti neuromuscolari ha portato allo sviluppo di sistemi strumentali, al momento validati solo nella pratica anestesiológica: Bispectral Index (BIS), potenziali acustici evocati (AEP) e Cerebral State Index (CSI).

Il BIS presenta adeguata correlazione con la COMFORT scale ed è proposto come strumento valido di monitoraggio negli stati profondi di sedazione o nei pazienti sottoposti a paralisi farmacologica 27,28

Tuttavia, la minor correlazione BIS-COMFORT negli stati di sedazione meno profonda e la scarsa attendibilità del BIS in alcune condizioni rendono l'utilizzo del BIS in TIP non ancora esente da critiche.

E' stato dato rilievo in studi recenti all'utilizzo del middle latency auditory-evoked potential (MLAEP) index, per il quale è riportata una buona correlazione con COMFORT e BIS 29 .

4-FARMACI PER L'ANALGESIA

4-1 VARIAZIONI FARMACOCINETICHE NEL BAMBINO

Il paziente pediatrico presenta alcune peculiarità farmacocinetiche età-specifiche, che in parte concorrono alla variabilità della risposta terapeutica e di cui bisogna tener conto nella programmazione del trattamento.

Nel neonato può essere necessario ridurre il dosaggio o allungare gli intervalli di somministrazione.

Il metabolismo di gran parte dei farmaci (inclusi oppioidi e anestetici locali) avviene nel fegato ad opera di sistemi enzimatici che, pur presenti già alla nascita, raggiungono una maturità funzionale solo entro i primi 6 mesi di vita.

I metaboliti vengono prevalentemente eliminati per via renale ma la filtrazione glomerulare, specie nel prematuro è diminuita nella prima settimana di vita con conseguente loro accumulo.

Il peso corporeo del neonato è costituito da un'alta percentuale di acqua: i farmaci idrosolubili hanno un maggiore volume di distribuzione.

Nel neonato è bassa la concentrazione plasmatica di proteine, albumina e alfa1glicoproteine, che condizionano un aumento della frazione libera, attiva e quindi un maggiore affetto ma anche una maggiore tossicità.

Dai 2 ai 6 anni di età, la clearance normalizzata rispetto al peso corporeo è superiore per la massa epatica relativamente maggiore e questo spiega la necessità di aumentare la dose o di ridurre gli intervalli di somministrazione.

Modificazioni farmacocinetiche possono poi, di caso in caso, presentarsi in conseguenza alle condizioni patologiche: insufficienza epatica, insufficienza renale, variazione del volume di distribuzione, riduzione delle proteine plasmatiche, deficit congeniti o acquisiti dei sistemi enzimatici.

Anche la farmacodinamica può cambiare per l'interazione tra farmaci somministrati contemporaneamente, inoltre gli effetti possono modificarsi nel tempo per fenomeni di accumulo, presenza di metaboliti attivi, sviluppo di tolleranza.

4-2 LA SCELTA DEL FARMACO

Non esiste il farmaco ideale che racchiuda in se tutti i requisiti ottimali e gli effetti desiderati richiesti [30,31,32].

Nel tentativo di ottimizzare comunque la scelta del farmaco analgesico occorre identificare le cause e la tipologia del dolore da trattare.

Le forme di dolore di più frequente riscontro in ambito intensivo sono quelle acute, rare le forme di dolore persistente, neuropatico o cronico.

Bisogna però considerare non solo la componente sensoriale del dolore (stimolo→dolore), ma anche quella affettiva (esperienze precedenti, background culturale), il dolore sintomo è una entità nosologica specifica, la persona che soffre è un'esperienza personale unica.

Raccomandazione 7

L'obiettivo dell'analgesia deve essere definito a priori e ridefinito nel tempo: si raccomanda la formulazione di un piano terapeutico (grado di raccomandazione C).

La previsione della necessità terapeutiche del singolo paziente, impostata inizialmente su protocolli condivisi, anche alla luce della letteratura internazionale, costituisce l'obiettivo per il miglior trattamento analgesico e sedativo.

La reale necessità terapeutica quotidiana, deve essere valutata e modulata in base alle condizioni cliniche, alla risposta terapeutica, e a specifiche procedure dolorose.

4-3 VIE DI SOMMINISTRAZIONE, MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE e DURATA DELLA SOMMINISTRAZIONE

La via endovenosa è la via di somministrazione preferita consentendo un controllo più accurato del dosaggio, specie quando è possibile utilizzare una via dedicata, evitando l'infusione accidentale di boli.

Possono essere utilizzate altre vie: intramuscolare, sottocutanea e trans dermica; previa valutazione della perfusione periferica o della presenza di edemi che potrebbero modificare l'assorbimento dei farmaci. La via intramuscolare non è consigliata nel paziente pediatrico critico, è dolorosa e genera apprensione e paura.

La somministrazione dei farmaci analgesici può avvenire per infusione continua o, nei casi più semplici, per boli somministrati a intervalli stabiliti in base alle proprietà farmacocinetiche del principio utilizzato, talvolta modificate, come già detto, dalle caratteristiche del paziente.

La somministrazione è da considerare

“a breve termine” quando non supera le 24 ore.

“a medio termine” se è prevista per 2-3 giorni.

“a lungo termine” se prosegue oltre i 3 giorni.

Ciascuna condizione pone aspetti programmatici diversi, nelle somministrazioni a lungo termine vanno considerate le possibili problematiche riguardanti la tolleranza, l'instaurarsi della dipendenza e il rischio di astinenza durante la sospensione del trattamento.

E' importante considerare la via enterale appena sia possibile.

Raccomandazione 8

La somministrazione in infusione continua è raccomandata per il trattamento del dolore severo (grado di raccomandazione C) perché assicura una concentrazione plasmatica più stabile e quindi un sollievo più costante.

Aumenta però il rischio di sovra-dosaggio, di tempi di recupero più lunghi e, nel caso di infusioni a lungo termine, la possibilità che si manifesti tolleranza.

I regimi d'infusione continua vanno intesi come “infusione continua variabile” con necessità di aggiustamenti quotidiani o più frequenti, su misura, adattati alla variabilità delle condizioni cliniche.

Raccomandazione 9

Le infusioni controllate dal paziente (PCA:patient-controlled analgesia) possono essere considerate nei bambini di età superiore ai 6-7 anni (grado di raccomandazione D), previa appropriata istruzione d'uso.[33]

Raccomandazione 10

Il precoce utilizzo della via enterale è raccomandato (grado di raccomandazione B).

La via enterale deve essere utilizzata, appena possibile, questo generalmente accade nelle fasi di svezzamento, una volta superati problemi di alterazione della peristalsi (ileo-

paralitico post-operatorio), di perfusione mesenterica (shock, sindromi compartimentali) o di funzione assorbente della superficie mucosa gastro-intestinale.

4-4 FARMACI OFF LABEL

Molti dei farmaci utilizzati, inclusi gli analgesici, non hanno licenza Ministeriale per l'impiego in alcune o in tutte le fasce di età pediatrica, pur a fronte dei dati di efficacia riportati dalla Letteratura. Il paziente pediatrico a tutt'oggi rimane un "orfano terapeutico" perché sono pochi i trials a lui dedicati.

Si evidenzia peraltro che nell'edizione Ministeriale "il dolore nel bambino" [7], cita specificamente tra i farmaci per il trattamento del dolore anche quelli "offlabel" laddove la letteratura internazionale aggiornata sia un valido supporto.

Raccomandazione 11

Il medico esegue una scelta terapeutica e acquisisce dai genitori il consenso informato scritto secondo le disposizioni di legge.

Ciò per non togliere a nessun paziente la migliore opportunità terapeutica, sul singolo caso clinico [34].

4-5 FARMACI ANALGESICI

Raccomandazione 12

I farmaci analgesici raccomandati per il dolore severo sono gli oppiacei (grado di raccomandazione C), gli antinfiammatori non steroidei (FANS) per il dolore moderato e il paracetamolo per il dolore lieve-moderato.

Raccomandazione 13

In alcuni pazienti è utile associare agli oppiacei i farmaci antinfiammatori non steroidei o il paracetamolo (grado di raccomandazione D).

La risposta ai farmaci analgesici presenta un'importante variabilità individuale, potrebbe perciò essere necessario variare la prescrizione per individuare il principio più efficace.

Non esistono dati per suggerire che un farmaco è intrinsecamente migliore di un altro.

4-5-1 OPPIOIDI

Gli oppioidi assicurano un'analgesia eccellente e, rispettando alcuni principi, presentano un buon margine di sicurezza.

Il dosaggio di questi farmaci (Tab 3) va prescritto con particolare attenzione per evitare effetti collaterali avversi, soprattutto nel neonato e nei primi mesi di vita: nel neonato, la clearance ridotta, per l'imaturità funzionale enzimatica, provoca un allungamento dell'emivita di più di due volte rispetto al bambino e la ridotta filtrazione glomerulare della prima settimana di vita porta a una più lenta eliminazione dei metaboliti attivi [35].

Durante la somministrazione di oppioidi sono raccomandate la stretta osservazione e il monitoraggio cardiorespiratorio; nei primi 6 mesi di vita infatti i meccanismi centrali di controllo del respiro, ipossia e ipercapnia, sono meno efficienti e risentono molto di più dei farmaci depressori del SNC, con possibili episodi di apnea o di respiro periodico.

Per l'infusione neuroassiale di oppioidi si rimanda alle Linee guida sul dolore post operatorio.

MORFINA

Tra gli oppioidi è la molecola più idrofila, attraversa lentamente la barriera emato-

encefalica presentando un onset d'azione poco rapido:10-15 minuti dopo somministrazione endovenosa, la sua durata d'azione è però relativamente lunga (emivita da 10 a 20 ore nel pretermine e di circa 8 ore nel neonato a termine).

I suoi metaboliti sono attivi e possono accumularsi in caso di insufficienza renale.

Nel neonato, per le differenze farmacocinetiche di ridotta clearance e di ridotto legame proteico, sopra riportate, il dosaggio della morfina deve essere ridotto, nell'infusione in continuo fino a un quinto del valore utilizzato nel bambino. Dopo alcuni studi che mettevano in risalto l'outcome neurologico avverso, attualmente è stato dimostrato come questo farmaco non peggiori di per sé le condizioni cerebrali nel neonato pretermine se somministrata a dosaggi adeguati che non causino vasodilatazione e ipotensione. Dati recenti ritengono in ogni caso più sicuro evitare i boli di Morfina nel grave pretermine; un bolo rapido, infatti, può provocare una grave ipotensione.

DERIVATI SINTETICI FENILPIPERIDINICI

Fentanyl, alfentanil, remifentanil e sufentanil sono oppiacei sintetici con potenza d'azione circa 100 volte superiore a quella della morfina, e oltre.

Fra loro non presentano differenze farmacodinamiche se non riguardo alla diversa potenza, numerose sono invece le differenze farmacocinetiche: il valore del pKa e quindi della liposolubilità, per tutti superiore a quella della morfina, con conseguente onset più rapido e durata d'azione più breve, l'emivita contesto-sensibile, il legame prevalente all'alfa-glicoproteina acida (AAG), la presenza metaboliti inattivi.

Il Fentanyl è l'oppioido maggiormente utilizzato per la sedazione continua dei neonati in ventilazione meccanica per la buona stabilità cardiocircolatoria e per i ridotti effetti collaterali anche se determina, rispetto alla morfina, un più rapido sviluppo di dipendenza nelle infusioni prolungate.

Effetti collaterali importanti nel neonato sono la rigidità della parete toracica, specialmente dopo infusione rapida, e il laringospasmo.

Il Remifentanil è equipotente al fentanyl, con rapido onset e brevissima emivita. Metabolizzato dalle esterasi plasmatiche, l'emivita è indipendente dalla dose, durata dell'infusione ed età del bambino. Somministrato endovena, in infusione continua, richiede una via venosa dedicata per evitare inavvertiti boli del farmaco, dà una buona stabilità cardiovascolare, ma è un potente depressore respiratorio e provoca un rapido sviluppo di tolleranza.

Sono molto scarsi gli studi in epoca neonatale, tuttavia il controllo del dolore e la stabilità cardiocircolatoria sembrano adeguati [36,37].

Raccomandazione 14

Il fentanyl è indicato nel paziente con instabilità cardiocircolatoria e nei neonati che presentano un quadro di ipertensione polmonare persistente (grado di raccomandazione B).

CODEINA

È l'oppioido in formulazione orale più comunemente utilizzato per il trattamento del dolore lieve e moderato.

È spesso somministrato in associazione con il paracetamolo in formulazioni commerciali già disponibili con rapporto paracetamolo:codeina variabile da 40:1 a 10:1.

Talvolta per migliorare l'analgesia può essere necessario incrementare la dose di paracetamolo.

In una percentuale della popolazione, diversa per estrazione etnica, ma significativa (3%-14%), manca l'enzima CYP2D6 che converte la codeina in morfina con conseguente inefficacia del farmaco.

Nel neonato l'associazione Paracetamolo + Codeina, sia per via orale che per via rettale, si utilizza meno frequentemente.

METADONE

La formulazione orale ha biodisponibilità elevata, pari al 60-90%, tanto che c'è sovrapposibilità fra il dosaggio orale e quello endovenoso; gli intervalli di somministrazione possono essere allungati considerando la lunga emivita del farmaco per la clearance lenta e variabile.

TRAMADOLO

Il tramadolo non è solo un agonista oppioide, ma è anche un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e induce aumento del rilascio di serotonina, queste proprietà possono giocare un ruolo nell'abilità del farmaco di alleviare il dolore, per la capacità di intervenire sulla componente depressivo-ansiosa.

In letteratura non vi sono dati sugli effetti del Tramadolo nel dolore postoperatorio del neonato.

A dosi equi-analgesciche tutti oppioidi presentano analoga incidenza di **effetti collaterali**:

- depressione respiratoria, risultante di diversi meccanismi, rigidità della gabbia toracica per rigidità muscolare, depressione del centro respiratorio per ridotta risposta alla CO₂, riduzione della frequenza respiratoria, riduzione del tidal volume.
- depressione del riflesso della tosse.
- nausea e vomito per stimolazione dei chemocettori
- miosi
- prurito
- ipotensione da vasodilatazione periferica, minimi effetti sulla gittata, bradicardia
- rallentamento del transito intestinale, aumento del tono dello sfintere di Oddi
- inibizione del riflesso di svuotamento vescicale con ritenzione urinaria

E' possibile e necessario trattare alcuni di questi effetti collaterali stressogeni senza dover rinunciare al beneficio dell'oppioide, somministrando antiemetici, antistaminici, lassativi oppure piccole dosi di antagonisti: naloxone.

4-5-2 ANALGESICI NON OPPIODI

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

Questi farmaci oltre all'azione analgesica hanno un effetto antiinfiammatorio e/o antipiretico; agiscono efficacemente sul dolore lieve-moderato (tab 6).

Possono essere somministrati in associazione agli oppioidi per ridurre i dosaggi di questi ultimi o in associazione al paracetamolo con maggiore effetto rispetto alla somministrazione singola.

L'associazione oppioidi e FANS ha un impiego limitato in età neonatale.

Ad eccezione del neonato, la farmacocinetica e la farmacodinamica dei FANS è simile nel bambino e nell'adulto [38], non sono raccomandati per l'analgesia nel neonato per i potenziali effetti avversi sul circolo cerebrale e polmonare.

Gli **effetti collaterali**:

- reazioni da ipersensibilità
- riduzione dell'adesione piastrinica e prolungamento del tempo di sanguinamento, (sono controindicati nei disturbi della coagulazione)
- tossicità renale specie nel paziente disidratato, riducono la filtrazione glomerulare (va considerata la contemporanea somministrazione di altri farmaci nefrotossici)
- tossicità epatica
- tossicità gastro-intestinale (lesioni erosive della mucosa gastrica)

In particolare la tossicità gastro-intestinale e renale sono teoricamente le stesse dell'adulto ma, in pratica, si riscontrano con un'incidenza inferiore; questo probabilmente è dovuto alla minore concomitanza, nel bambino, di fattori predisponenti come la politerapia o la presenza dell'associazione di più patologie.

La produzione di leukotrieni da parte dei FANS può esacerbare l'asma.

I FANS andrebbero evitati negli attacchi d'asma acuto e dovrebbero essere utilizzati con cautela nei bambini con eczema severo, allergie multiple, poliposi nasale.

IBUPROFENE

È tra i FANS il più frequentemente utilizzato nel bambino, per i minori effetti collaterali, si associa a minor rischio di effetto gastrolesivo e alcuni studi riportano dati incoraggianti sulla sicurezza anche tra pazienti asmatici.

In TIP il suo utilizzo è limitato dall'assenza di una formulazione parenterale.

Le formulazioni disponibili per somministrazione parenterale sono diverse Ketorolac [39,40,41], Ketoprofene, Diclofenac.

Il rischio di effetti collaterali gastrointestinali è basso se la somministrazione si limita a non più di 3 giorni e se, nei pazienti ad alto rischio, si somministrano gastroprotettivi inibitori dei recettori H2 o inibitori di pompa.

E' indicato utilizzare sempre la dose efficace più bassa e la minor durata di trattamento possibile.

ALTRI ANALGESICI NON OPIOIDI

PARACETAMOLO

E' l'analgesico più comunemente utilizzato in pediatria perché sicuro e privo di effetti collaterali significativi (Tab 5).

E' indicato da solo nel trattamento del dolore lieve, associato ai FANS o agli oppioidi deboli nel dolore moderato o associato agli oppioidi, per ridurre le dosi.

Se si eccede nel dosaggio oltre la dose massima quotidiana raccomandata, specifica per ogni fascia di età pediatrica, si corre il rischio di danno epatico (grado di raccomandazione D).

La tossicità di questo farmaco dipende da un suo metabolita tossico l'acetil-p-benzochinone-imine (NAPQI) e si sviluppa in seguito a sovradosaggio se la quantità del metabolita supera la capacità legante del glutathione perossidasi (GSH).

In età pediatrica un'elevata produzione di GSH garantirebbe una maggiore protezione dell'epatocita.

L'acetilcisteina e la metionina riforniscono le riserve di glutathione.

Può essere somministrato per os, per via rettale o endovena; l'assorbimento rettale è lento e variabile, può essere utile somministrare una singola dose iniziale più alta (dose d'attacco) per raggiungere una concentrazione plasmatica efficace (senza aumentare il rischio di epatotossicità), seguita da dosi più basse. Nel neonato la biodisponibilità successiva a somministrazione rettale è maggiore.

Nella somministrazione endovena è importante il tempo di somministrazione, circa 15 minuti, perché maggiore è la concentrazione raggiunta al sito effettore, più potente è l'azione analgesica.

In epoca neonatale è il farmaco di scelta nel caso d'intervento chirurgico minore, o in ogni caso nelle prime 48 ore dopo intervento di chirurgia maggiore. Nel neonato il trattamento a dose massima non può essere prolungato oltre le 48 ore.

4-6 ANESTETICI LOCALI e TECNICHE LOCO-REGIONALI

Raccomandazione 15

Le tecniche di analgesia locale o regionale, devono essere considerate nella programmazione del trattamento antalgico (grado di raccomandazione D), quando applicabili, specie nelle forme di dolore localizzato.

4-6-1 ANESTETICI LOCALI TOPICI

EMLA

La recente introduzione di anestetici locali topici, alternativi a quelli somministrabili per infiltrazione, ha dato un nuovo impulso al loro utilizzo nella copertura antalgica di procedure invasive come la venipuntura, puntura arteriosa, incannulazione di vena o arteria, puntura lombare, sutura di ferite [42,43,44].

E' una miscela eutettica di lidocaina e prilocaina, utilizzabile sulla cute intatta. Deve essere applicata in uno spesso strato, coperto da medicazione occludente e lasciata riposare per almeno 60 minuti (secondo altri autori 90-120 minuti); il tempo richiesto dalla emulsione per essere efficace costituisce il limite maggiore di impiego nelle condizioni di urgenza.

Raccomandazione 16

L'applicazione di EMLA, nel grave prematuro, per applicazioni ripetute nella stessa giornata ha il reale rischio di metaemoglobinemia (grado di raccomandazione A).

LIDOCAINA LIPOSOMIALE

La formulazione liposomiale favorisce la diffusione transcutanea della lidocaina che viene massaggiata sulla pelle senza necessità di medicazione occludente, è efficace dopo circa 30 minuti.

4-6-2 BLOCCHI CENTRALI E BLOCCHI PERIFERICI

Alcune forme di dolore acuto come quelle conseguenti a traumi, ustioni o interventi chirurgici possono beneficiare di blocchi nervosi continui o di analgesia epidurale continua [45].

I farmaci più comunemente impiegati sono gli anestetici locali isomeri levogiri, ropivacaina e levobupivacaina di cui è dimostrata, rispetto alla formula racemica, la minore cardio e neuro-tossicità e la maggiore sicurezza (Tab. 7).

Per l'infusione continua si suggerisce la scelta tra le concentrazioni di anestetico più bassa.

Per ottenere un'analgesia più intensa o quando la dose di anestetico locale, per raggiungere la distribuzione metamericamente adeguata, risulterebbe eccessiva si può ricorrere alla infusione neuroassiale di farmaci analgesici adiuvanti: oppioidi, clonidina, ketamina.

La guida ecografica dei blocchi nervosi periferici è fortemente consigliata anche se sono pochi gli studi di evidenza che questa tecnica sia più affidabile di quella tradizionale (unica eccezione il blocco ileo-inguinale).

La tecnica ecoguidata consente la visione delle strutture anatomiche e il diretto controllo della punta dell'ago, della distribuzione dell'anestetico locale, della punta del catetere durante l'iniezione del farmaco e ciò permette la riduzione del volume di anestetico, la riduzione dell'onset e l'aumento della durata del blocco [46].

Per i blocchi nervosi centrali la guida ecografica è al momento senza evidenza sufficiente a sostenere una raccomandazione generale del suo uso, si ritiene comunque utile specie nel neonato e nel lattante entro i primi 6 mesi di vita, poiché consente il controllo diretto della punta dell'ago con cui si esegue il blocco.

Nel caso di sovradosaggio di anestetico locale o d'iniezione accidentale endovenosa con comparsa di effetti tossici è indicata l'infusione di soluzione lipidica intralipid 20%.

5-FARMACI PER LA SEDAZIONE

La sedazione farmacologica induce un continuum di modificazioni dello stato di coscienza, dose-dipendente, che va dalla sedazione lieve-ansiolisi, sedazione moderata, sedazione profonda fino alla anestesia generale; a ogni livello di sedazione corrisponde una variazione della responsività del paziente e una maggiore depressione della funzionalità respiratoria e cardiocircolatoria.

Non esiste un livello di sedazione ottimale, standard per tutti i pazienti, pertanto deve essere personalizzato, affinché sia adeguato alle esigenze e alla condizione clinica del singolo paziente. Gli obiettivi della sedazione sono la riduzione del disagio, della paura e dell'agitazione, il miglioramento dell'adattamento alla ventilazione meccanica e la riduzione del rischio di autorimozione dei presidi invasivi [47,48,49].

Esistono condizioni cliniche (ipossia, ipoglicemia o ipotensione) che possono causare agitazione e debbono essere vagliate e trattate prioritariamente rispetto alla sedazione.

In genere i farmaci per la sedazione sono somministrati in associazione a quelli analgesici, la sedazione non può prescindere da un adeguato trattamento del dolore perché la persistenza del dolore inficia qualsiasi trattamento sedativo.

Nel neonato pretermine può essere presa in considerazione, ma non fa obbligatoriamente parte del trattamento, se il neonato non contrasta con il ventilatore e non mostra segni di discomfort, nella valutazione con le scale appropriate.

I farmaci più utilizzati per la sedazione sono le benzodiazepine o più raramente i barbiturici (Tab 8).

5-1 BENZODIAZEPINE

Sono una classe di farmaci con differenti caratteristiche strutturali che si riflettono in peculiarità farmacocinetiche come la differente durata d'azione, con caratteristiche sovrapponibili di efficacia, buona tollerabilità e bassa tossicità [50].

Per l'elevata liposolubilità diffondono nel SNC dove agiscono potenziando l'attività GABA-ergica sui complessi recettoriali del GABA.

Metabolizzate nel fegato, i metaboliti ossidati sono attivi vengono trasformati più lentamente del composto progenitore influenzando sulla durata d'azione, i metaboliti coniugati sono invece inattivi.

Insieme all'azione sedativo-ipnotica, presentano effetti ansiolitici, mnesici, moderatamente miorilassanti e anticonvulsivanti; gli effetti sono dose dipendenti e hanno un alto indice terapeutico.

Gli **effetti collaterali** si presentano in genere come accentuazione degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, deprimono il sistema cardiocircolatorio e respiratorio.

I trattamenti prolungati inducono dipendenza e tolleranza.

MIDAZOLAM

Raccomandazione 17

Il midazolam è la benzodiazepina più frequentemente utilizzata in ambiente intensivo (grado di raccomandazione C).

Presenta rapida comparsa d'azione e breve emivita, circa 2-4 ore, ma, somministrato in infusione continua, tende ad accumularsi e dopo una settimana di somministrazione, alla sospensione, l'effetto sedativo perdura a lungo.

E' idrossilata dall'isoenzima 3A4 del citocromo P450 con formazione di tre metaboliti dotati di una minore attività. La riduzione dell'isoenzima può verificarsi in corso d'ipossia, di sepsi o per competizione con altri farmaci, determinando una riduzione della capacità di

metabolizzare il farmaco. Anche l'insufficienza renale determina accumulo dei metaboliti attivi e prolungamento degli effetti.

Nel neonato pretermine, dai risultati della metanalisi della Cochrane Review Group si evidenzia una maggiore frequenza di eventi neurologici avversi, durante l'utilizzo del Midazolam in infusione continua durante la ventilazione meccanica [51,52,53].

Raccomandazione 18

Il Midazolam nel neonato pretermine non è raccomandato a causa della maggiore frequenza di eventi neurologici avversi verificatisi in concomitanza con l'infusione di tale farmaco (grado di raccomandazione A).

L'indicazione all'uso del midazolam in continuo nel neonato resta in caso di:

- una ventilazione meccanica prolungata (> 5 gg)
- con agitazione importante

LORAZEPAM

Può essere usato in alternativa al midazolam, per la più lunga emivita plasmatica e la farmacocinetica meglio prevedibile data l'assenza di metaboliti attivi [54].

L'infusione continua per via venosa è però limitata dalla tossicità del suo diluente, il glicole propilenico.

Le alte diluizioni consigliate (0,2 mg/ml) per contrastare la tossicità sono difficilmente applicabili nel bambino che ha un apporto idrico quotidiano ben definito e limitato.

Può però essere somministrato per os, quando è utilizzabile la via enterale.

DIAZEPAM

Somministrata per via orale o rettale, è ben assorbita dal tratto gastroenterico e presenta rapida comparsa d'azione e lunga emivita.

La somministrazione per via endovenosa è dolorosa e spesso complicata da trombosi del vaso. La formulazione come emulsioni lipidiche di recente introduzione sono meglio tollerate.

5-2 IPNOINDUTTORI

BARBITURICI

Sulla base della durata d'azione si dividono in quattro categorie e per le esigenze intensivologiche si utilizzano solo quelli ad azione ultrabreve, come il thiopentale, somministrato per indurre anestesia e quelli ad azione lunga, come il fenobarbital con indicazione anticonvulsivante nel trattamento delle epilessie.

Liposolubili, hanno una rapida distribuzione nel SNC e nel tessuto adiposo.

Agonisti dei recettori GABA hanno un basso indice terapeutico e possono indurre effetti collaterali anche gravi anche a dosi relativamente vicine a quelle terapeutiche.

Effetti collaterali: dosi progressivamente crescenti deprimono in sequenza: sostanza reticolare ascendente, corteccia cerebrale, cervelletto, sistema vestibolare, centri respiratori bulbari. E' depressa la neurotrasmissione gangliare del sistema nervoso autonomo, delle resistenze vascolari e diminuzione della gittata cardiaca.

Il Thiopentale ha la caratteristica di dare un rapido risveglio dopo una dose iniziale

richiede, per il mantenimento dell'ipnosi, il ricorso all'infusione continua con lunghi tempi di eliminazione.

PROPOFOL

E' un ipnotico endovenoso preparato in emulsione lipidica contenente olio di soia, glicerolo e fosfatidi purificati di uova. La liposolubilità garantisce una rapida diffusione a livello del sistema nervoso centrale e il rapido risveglio ne fanno un ipnotico vicino all'"ideale" [55].

E' un farmaco fortemente depressivo sull'apparato respiratorio e cardiovascolare, controindicato in tutti gli stati patologici accompagnati a ipotensione: stato di shock e insufficienza cardiaca.

Raccomandazione 19

Il propofol è indicato come farmaco efficace per un'intubazione neonatale rapida, sono peraltro descritte desaturazioni e apnee. (grado di raccomandazione B). [56,57,58].

Le indicazioni Ministeriali per l'utilizzo del Propofol per l'Anestesia Generale, prevedono che in età inferiore al mese di vita, il farmaco non sia consigliato: ciò costituisce un uso "offlabel"

La somministrazione endovenosa di propofol ha tra i suoi effetti collaterali più importanti il dolore all'infusione.

Raccomandazione 20

Le indicazioni Ministeriali dichiarano il divieto di impiego del Propofol per la sedazione continua dei pazienti critici in età inferiore a 16 anni (grado di raccomandazione C).

La somministrazione a lungo termine può causare Propofol Infusion Syndrome, una complicanza rara ma fatale caratterizzata da acidosi, rabdomiolisi, insufficienza renale e bradi-aritmia [59,60].

6-FARMACI ADIUVANTI

I farmaci adjuvanti, potenziando l'effetto degli analgesici e dei sedativi, consentono la riduzione del loro dosaggio e limitano gli effetti collaterali.

Recentemente sono stati proposti per prevenire la comparsa di tolleranza, per facilitare la sospensione degli oppioidi, nel trattamento e nella prevenzione delle sindromi da astinenza da oppioidi. L'indicazione al loro utilizzo resta però, al momento, poco codificata perché non sufficientemente supportata da evidenza. E' molto ampio il range di dosaggio e variabile la risposta individuale (Tab 4).

CLONIDINA

Raccomandazione 21

La clonidina somministrata in continuo per via endovenosa può essere utilizzata come farmaco sedativo (grado di raccomandazione D).

E' un alfa2-agonista con proprietà sedative dose dipendenti e analgesiche, che si accompagnano ad effetti emodinamici contenuti, senza depressione respiratoria [61,62].

Gli effetti collaterali includono bradicardia, ipotensione e iperglicemia.
Per il suo utilizzo come farmaco analgesico neuroassiale si rimanda alle Linee guida sul dolore post operatorio.

DEXMEDETOMIDINA

E' un farmaco alfa2-agonista, simile alla clonidina ma con un'affinità di legame recettoriale maggiore, emivita più breve e minori effetti collaterali emodinamici.

Ha proprietà sedative e analgesiche senza effetti significativi di depressione respiratoria.

A un iniziale effetto vasocostrittore segue, nell'infusione continua, vasodilatazione e ipotensione.

In TIP potrebbe, analogamente alla clonidina, essere adiuvante di altri sedativi [63,64,65], nel ridurre le dosi aumentandone l'efficacia e nello svezzamento da oppioidi o da benzodiazepine.

KETAMINA

Esistono due isomeri della Ketamina: S(+) Ketamina e R(-) Ketamina, la potenza analgesica dell'S(+) isomero, per una maggiore affinità recettoriale, è approssimativamente da 2 a 4 volte maggiore rispetto all'R(-) isomero.

La Ketamina ha proprietà sedative, analgesiche e amnesiche che si manifestano in assenza di depressione respiratoria e preservando la stabilità emodinamica [66],.

Queste caratteristiche fanno di questo farmaco un prezioso alleato nel trattamento del paziente critico con instabilità emodinamica o in stato di shock [67].

Il suo uso in Terapia Intensiva Pediatrica è più di frequente circoscritto alle procedure dolorose.

Non esistono al momento evidenze di efficacia e sicurezza per l'utilizzo in infusione continua.

Gli effetti broncodilatatori hanno incrementato l'interesse rispetto a un suo potenziale uso nel trattamento dell'asma e, in epoca neonatale, nei neonati a termine, potrebbe essere utilizzata durante la ventilazione meccanica, ma non sono stati studiati i dosaggi ottimali per una infusione continua.

La somministrazione di Ketamina deve essere attentamente valutata per il paziente pretermine <34 settimane [68,69].

Raccomandazione 22

L'impiego di Ketamina non deve essere utilizzato nel pretermine di età gestazionale inferiore a 30 settimane, nella sua prima settimana di vita extrauterina, per il possibile aumento della pressione intracranica (grado di raccomandazione D).

Attualmente la controindicazione all'uso della Ketamina nell'ipertensione endocranica, è rivisto nel caso in cui il paziente sia protetto anche da altri farmaci [70].

Tra gli effetti collaterali sono noti: laringospasmo, ipersecrezione salivare e bronchiale, stato di agitazione e allucinazioni.

Non è provato se il concomitante uso di midazolam effettivamente riduca le allucinazioni.

Per il suo utilizzo come farmaco analgesico neuroassiale si rimanda alle Linee guida sul dolore post operatorio.

Gli antagonisti N-metil-D-aspartato (NMDA) e gli agonisti GABA sono responsabili, insieme ad altri sedativi ed anestetici, dell'Anesthetic-Induced Developmental Neurotoxicity (AIDN) neuroapoptosi, oligoapoptosi, alterazioni dell'architettura sinaptica, riduzione della neuro genesi, come dimostrato in giovani animali da laboratorio primati non umani inclusi.

L'uso di questi farmaci nel delicato periodo dello sviluppo del SNC può causare successivi disturbi di apprendimento e deficit della funzione cognitiva.

Per il differente timing dello sviluppo cerebrale nell'uomo, le possibili implicazioni di questi risultati sono solo all'attenzione, perché al momento non valutabili e richiedono di affrontare studi epidemiologici retrospettivi e prospettici e clinici prospettici. [71,72]

Non si è ritenuto opportuno trattare il capitolo dell'impiego dei farmaci bloccanti neuromuscolari [73] poiché non propriamente sedativo-antalgici ma da impiegare nella economia globale del singolo paziente in caso di

esecuzione di manovre e procedure

desincronizzazione durante la ventilazione meccanica

incremento della pressione intracranica, ipertensione polmonare, ipertermia

maligna, tetano, epilessia maligna

specifiche procedure chirurgiche che richiedono protezione nell'immediato post operatorio (ricostruzione tracheale).

7-TECNICHE NON FARMACOLOGICHE

Raccomandazione 23

Il controllo del dolore, della paura e della sofferenza può essere più efficace se prevede un approccio multimodale dove, alla terapia farmacologica, si affiancano tecniche non farmacologiche (grado di raccomandazione D).

Il trattamento non farmacologico include le strategie atte a contenere i fattori psicologici del dolore (ansia e paura), a correggere fattori ambientali stressogeni e tende a sviluppare una maggiore attenzione al piccolo paziente e alla famiglia.

Raccomandazione 24

La Terapia Intensiva deve essere un ambiente tranquillo, dove vanno contenuti il più possibile i livelli d'inquinamento acustico e visivo (grado di raccomandazione D).[74]

Raccomandazione 25

I ritmi del sonno e l'orientamento temporale devono essere rispettati (grado di raccomandazione D).[75]

Nell'accudire il piccolo paziente il personale deve applicare i principi del *gentle-handling* e del *minimal-handling* [76].

E' fondamentale instaurare una relazione di fiducia con il paziente e con i suoi genitori attraverso il dialogo e l'informazione.

E' auspicabile aprire le TIP alla presenza dei genitori e comunque favorire e potenziare la comunicazione, l'ascolto e il coinvolgimento [77].

Quando possibile deve essere rispettato il diritto del bambino all'informazione, semplice e rassicurante, per aumentare la comprensione e la *compliance*.

Le strategie psicologiche includono numerose tecniche.

In TIP la scelta della tecnica da applicare non dipende solo dall'età, ma anche dalle condizioni cliniche e dalla contemporanea presenza di trattamenti sedativi.

Nelle fasi del ciclo evolutivo variano le competenze cognitive psicologiche e i meccanismi di difesa del bambino : alla semplice componente discriminativa, caratteristica della prima infanzia, segue quella cognitivo-emotiva, il bambino diventa in grado di formulare strategie più elaborate, come le strategie di coping, per fronteggiare situazioni di stress.

A partire dai 4 anni di età, il rilassamento, la visualizzazione ma anche la semplice distrazione attraverso la visione di cartoni o di filmati hanno l'obiettivo di aumentare le strategie di coping di base per potenziare la capacità del bambino di padroneggiare la situazione che genera stress.

Raccomandazione 26

Le tecniche di contatto fisico come il contenimento, il massaggio, la suzione non nutritiva, il contatto pelle a pelle con la mamma o la suzione al seno (grado di raccomandazione B), sono specifiche della primissima infanzia.[78,79,80,81]

Raccomandazione 27

La somministrazione di glucosio/saccarosio per via orale determinano un beneficio antalgico in numerose procedure dolorose (grado di raccomandazione A).

Da anni tale trattamento è ben documentato, nonostante non sia stata definita chiaramente una dose ottimale: usualmente sono impiegati dosaggi compresi tra 0,2 ml e 2 ml di soluzione glucosata al 10% [82,83,84,85].

Tutte queste tecniche hanno un maggiore effetto se usate contemporaneamente.

8-TOLLERANZA

Un trattamento analgo sedativo prolungato spesso porta allo sviluppo di tolleranza e può associarsi ad astinenza nel momento in cui i farmaci sono ridotti o sospesi [86,87,88].

La tolleranza è la riduzione degli effetti farmacologici dopo ripetuta e prolungata esposizione e si realizza per gran parte dei farmaci utilizzati in analgo-sedazione: oppiacei, benzodiazepine, barbiturici, ketamina, propofol.

E' un fenomeno farmacodinamico sostenuto da meccanismi recettoriali (desensibilizzazione recettoriale) e variazioni biochimiche cellulari (iperattivazione AMPc attivazione del sistema protein-kinasi) [89] simili a quelli coinvolti nell'iperalgia indotta da oppioidi [90].

8-1 FATTORI CHE INFLUISCONO SULLO SVILUPPO DELLA TOLLERANZA

Fattori farmaco-correlati:

- durata della terapia >72 h [91] e infusione continua rispetto a terapia intermittente, quest'ultimo dato è stato recentemente messo in discussione da uno studio randomizzato [92]
- affinità del farmaco al recettore, maggiore per oppiacei sintetici o a breve durata d'azione

Fattori paziente-correlati:

- giovane età e fasi più precoci dello sviluppo, la tolleranza si sviluppa più in fretta nel pretermine in relazione a differenze farmacocinetiche [93]
- differenze di sesso, sembra più alto il rischio nei maschi (dato confermato solo nelle cavie)
- variabili genetiche [94], che spigano anche le differenze interindividuali nella nocicezione e nell'analgesia [95].

8.2 STRATEGIE DI PREVENZIONE

Al momento la reale incidenza della tolleranza nelle TIP; le corrette strategie per prevenirla rimangono senza studi di evidenza sufficienti per poter codificare raccomandazioni forti. Prevenire o ritardare lo sviluppo della tolleranza certamente riduce il rischio di complicazioni correlate o di prolungare i tempi di degenza.

I presupposti alla base delle strategie raccomandate sono indirizzati a contrastare l'azione tollerogena della quantità di farmaco utilizzata e dell'occupazione recettoriale.

Raccomandazione 28

La dose di farmaco somministrata deve essere adeguata, titolata inizialmente per raggiungere il livello di analgo-sedazione stabilito dal piano terapeutico e regolata per trovare la minima dose efficace per ogni paziente, evitando inutili sovradosaggi per contenere la dose totale di farmaco (grado di raccomandazione C).

La richiesta di incremento dei dosaggi può essere dovuta a
tolleranza
iperalgia oppioide-indotta
peggioramento dello stato di dolore

ciascuno di questi eventi va trattato in modo differente e per ciascun evento deve essere intrapreso l'approccio terapeutico più appropriato (Tab 9) [90].

Raccomandazione 29

Opiacei a breve durata d'azione devono essere usati per il trattamento di procedure dolorose o in corso di esacerbazioni del dolore.

Opiacei a lunga durata devono essere usati nel dolore prolungato.

Qualora l'infusione continua non sia stata pianificata, occorre programmare dosi intermittenti di oppiacei a lunga durata d'azione (grado di raccomandazione D).

Raccomandazione 30

Gli interventi non farmacologici mirati al miglioramento del comfort, vanno potenziati perché riducono il bisogno di farmaci (grado di raccomandazione D).

Raccomandazione 31

La sequenziale rotazione degli agenti analgesici e sedativi va valutata nel pz ad alto rischio che ha ricevuto una terapia oppioide per più di 7 giorni (grado di raccomandazione C).

Nel sostituire un farmaco a un altro è necessario utilizzare le tabelle di conversione di potenza, senza dimenticare il fenomeno della "incomplete cross-tolerance", per cui talvolta può essere sufficiente anche una dose minore di quella stabilita dalla tabella 30,47,96. Nel paziente adulto un'interruzione giornaliera dell'infusione dei farmaci porta a una riduzione del tempo di ventilazione e della durata della degenza 97. Per il paziente pediatrico si può proporre una riduzione-alleggerimento quotidiano del dosaggio, al momento non codificato in termini di quantità e durata 98, ciò per non indurre il rischio di autorimozione di presidi invasivi e di sequele emotive.

Raccomandazione 32

La somministrazione di oppiacei per via epidurale o neurassiale, prevede "dosi efficaci" ridotte rispetto alla somministrazione per via endovenosa pertanto tali vie di somministrazione sono raccomandate (grado di raccomandazione C).

RICERCHE IN CORSO PER STRATEGIE FUTURE

Terapie fondate sull'approfondimento delle conoscenze dei meccanismi cellulari e della loro regolazione, ancora in fase sperimentale e con risultati non sempre concordanti, sono qui di seguito citate:

- Infusione continua di oppioidi agonisti e basse dosi di naloxone 99,100,101
- Concomitante infusione di oppioidi agonisti e NMDA antagonisti (ketamina) [102]
- Uso di NMDA antagonisti non competitivi (metadone) [103]
- Uso di inibitori dell'ossido nitrico sintetasi [99]
- Uso di inibitori della ricaptazione selettiva di serotonina [100]

9- SINDROME D'ASTINENZA

La sindrome d'astinenza può manifestarsi alla riduzione o alla brusca sospensione dei farmaci con un insieme di sintomi e segni clinici. I farmaci utilizzati per l'analgosedazione possono indurre astinenza [47,54,98].

Alla sospensione del trattamento di analgosedazione aumenta il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), con attivazione del Sistema Reticolare Ascendente e dei Centri del Sistema Nervoso Simpatico come il Locus Coeruleus: si assiste così a un incremento dell'attività simpatica e dell'eccitabilità neurologica.

I genitori vanno informati in modo adeguato sulle problematiche della dipendenza fisica e sulla necessità di un trattamento per controllare e prevenire l'astinenza.

Le manifestazioni cliniche includono segni e sintomi a carico del SNC, dell'apparato gastro-enterico e del sistema nervoso simpatico, non sono specifici e spesso restano misconosciuti o equivocati con altre condizioni patologiche frequenti in terapia intensiva 3,86 .

I segni neurologici includono ansia, agitazione, irritabilità, insonnia, tremori, aumento del tono muscolare e dei riflessi tendinei profondi, clonie, sbadigli, starnutazioni e delirio.

Fino al terzo mese di vita possono essere presenti anche pianto acuto e riflesso di Moro esagerato.

A carico del sistema gastroenterico si manifestano vomito, diarrea, incoordinazione nella suzione o nella deglutizione, ristagno gastrico, scarso appetito.

L'attivazione del sistema nervoso autonomo determina tachicardia, ipertensione, tachipnea, sudorazione, febbre e naso chiuso.

Nella pratica clinica segni e sintomi da sospensione di oppiacei o di benzodiazepine si sovrappongono perché quasi costantemente queste due classi di farmaci sono somministrate insieme, risulta quindi difficile separare e ascrivere i sintomi specificatamente all'uno o all'altro dei farmaci (Tab 10) [104,105].

I sintomi possono insorgere precocemente se si tratta di farmaci con emivita breve o a distanza di giorni dalla sospensione se si tratta di farmaci a lunga emivita o con metaboliti attivi 85 . Un ritardo nella comparsa dei sintomi si può osservare nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica e/o renale.

Numerosi studi sulla Sindrome d'Astinenza Neonatale (NAS) conseguente all'uso materno di oppiacei o altre sostanze stupefacenti, hanno permesso di definire al meglio caratteristiche e management del neonato oppioido-esposto [106,107,108,109], i risultati di tale esperienza non sono interamente trasferibili al bambino.

9-1 FATTORI DI RISCHIO

- Durata del trattamento: i pazienti che hanno ricevuto un trattamento per 5 o più giorni sono a rischio di sviluppare sintomi da sospensione 98,110,111,112 .

- Un maggiore rischio si correla alla dose cumulativa di fentanyl utilizzata: nel neonato dose totale > 1,6 mg/Kg, nel bambino > 2,5 mg/Kg [113]
- alla dose cumulativa di midazolam > 60 mg /Kg [114]

Il picco dei sintomi da sospensione è stato registrato a 48 h dalla sospensione.

9-2 VALUTAZIONE DELL'ASTINENZA

Gli strumenti di valutazione attualmente in uso sono stati sviluppati e validati in modo empirico [105].

A lungo si è ricorsi a sistemi di punteggio sviluppati per i neonati con NAS come il Neonatal Abstinence Score di Finnegan nella sua versione originale e poi nella variante modificata MNAS, ma queste scale includono items non applicabili al bambino o al paziente ventilato di qualunque età pediatrica.

Più recentemente sono state proposte:

- nel 2004 la **Sedation Withdrawal Score (SWS)** della Cunliffe 98 e la checklist **Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score (OBWS)** della Franck 104
- nel 2008 la **Withdrawal Assessment Tool-Version1 (WAT-1)** della Franck 115 e la **Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist (SBOWC)** di Ista 116
- nel 2009 la **Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)** di Ista 117

Queste metodologie di valutazione sembrano clinicamente utili, la valutazione psicometrica di sensibilità, specificità, validità e applicabilità è in parte ancora in corso e ad oggi non esiste uno strumento standardizzato 118 .

Raccomandazione 33

Durante lo svezzamento dai farmaci deve essere regolarmente valutata la presenza di segni di astinenza, utilizzando uno Score (grado di raccomandazione C).

9-3 STRATEGIE DI PREVENZIONE

I numerosi approcci devono includere il blocco dei meccanismi che conducono alla tolleranza.

Raccomandazione 34

E' necessario svezzare il paziente, cioè disabituarlo, seguendo una lenta e graduale riduzione dei dosaggi dei farmaci oppiacei e sedativi regolato dalla risposta del paziente alle variazioni di dosaggio (grado di raccomandazione C).

Il goal durante lo svezzamento è di mantenere i parametri psico-fisiologici del paziente uguali a quelli registrati prima dell'inizio dello svezzamento [88].

La riduzione può essere nell'ordine del 10-15% ogni 6 ore nei pazienti che hanno ricevuto trattamenti per periodi ≤ 3-5 giorni 86 , più lentamente 10-20% al giorno, per i trattamenti più lunghi 104,110,111,112 .

Questa modalità di sospensione implica il mantenimento di un accesso venoso e comporta un prolungamento del ricovero in ambiente intensivo 86 .

La riduzione simultanea di analgesici e sedativi accelera il programma di svezzamento ma rende più difficile, in caso di segni di astinenza, l'identificazione del farmaco responsabile 98,119].

Raccomandazione 35

Durante lo svezzamento è importante realizzare l'attenzione ambientale e il nursing di supporto (grado di raccomandazione D).

Raccomandazione 36

E' indicato, per lo svezzamento, convertire l'oppiaceo e la benzodiazepina, somministrati per via endovenosa continua, con utilizzo di farmaci ad emivita più lunga per via enterale o con infusioni sottocute (grado di raccomandazione C).

Una possibile strategia terapeutica è illustrata nelle tabelle di conversione fentanyl-metadone (Tab 11) e midazolam-lorazepam (Tab 12) 3,86 .

Non c'è, in tal caso, la necessità di mantenere un accesso venoso e può essere parzialmente ridotto il ricovero in TIP [120].

In seguito, metadone e lorazepam sono gradualmente ridotti sino alla sospensione.

9-4 TRATTAMENTO DELL'ASTINENZA

Raccomandazione 37

L'astinenza deve essere trattata in modo efficace con combinazioni farmacologiche che trattino in modo specifico i sintomi per evitare il persistere della sofferenza legata ai sintomi e le possibili sequele di complicazioni (grado di raccomandazione C).

Gli agenti farmacologici normalmente utilizzati per trattare o prevenire l'astinenza sono il metadone, la clonidina o entrambi. In alternativa può essere indicato l'impiego di buprenorfina, dexmedetomidina 121,122,123,124 , propofol [125] o gabapentin [126,127].

METADONE

Per le caratteristiche farmacocinetiche è tra i farmaci più utilizzati nella conversione durante lo svezzamento 110,111,112,118 .

CLONIDINA

Diversi studi suggeriscono la sua efficacia e sicurezza durante lo svezzamento dall'analgesedazione senza effetti cardiovascolari avversi a breve termine 127 .

Esiste esperienza nel trattamento dell'astinenza del neonato 108,109,128,129 , non è stata studiata nel bambino.

BUPRENORFINA

E' stata proposta invece del metadone.

L'esperienza è derivata dall'utilizzo nelle madri tossicodipendenti, al posto del metadone, la buprenorfina induce nel neonato astinenza meno prolungata; non sono disponibili studi sul bambino [130,131].

Raccomandazione 38

Il trattamento della crisi d'astinenza prevede la somministrazione endovenosa di una dose rescue, l'impiego di terapia specifica in caso di convulsioni, l'interruzione temporanea del programma di svezzamento (grado di raccomandazione C).

BIBLIOGRAFIA

1. Anand KJ. (2000) Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med.* 6:971-3
2. Harbour R, Miller J. (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 323:334-336
3. Playfor S, Jenkins I, Boyles C et al. (2006) Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 32:1125-1136
4. Nolent P, Laudénbach V. (2008) Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 27:623-632
5. Anand KJ; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. (2001) Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 155(2):173-80
6. Lago P, Guadagni AM, Merazzi D, Ancora G, Bellieni CV, Cavazza A, The Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. (2005) Pain management in the neonatal intensive care unit: a National survey in Italy. *Pediatric Anesthesia.* 15:925-31
7. Benini F., Fanelli G. (2010) Il dolore nel bambino-Ed Ministero della Salute by Value Relations-Milano
8. AAP (2006) Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 118(5):2231-2241
9. Royal College of Nursing: The recognition and assessment of acute pain in children. *Clinical Practice Guidelines* 2009
10. Anand KJS, Hickey PR. (1987) Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl J Med.* 317:1321-1329
11. Wong D, Baker C. (1988) Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing.* 14(1):9-17
12. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM. (1992) The creation, validation and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children. *J Pediatr Nurs.* 7(5):335-46
13. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. (2003) The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Practice.* 3:310-16
14. Huskisson EC. (1982) Measurement of pain. *J Rheumatol.* 9:768-9
15. Hannallah R, Broadman L et al. (1987) Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for control of post-orchiopey pain in pediatric ambulatory surgery. *Anesthesiol.* 66:832-34
16. McGrath PJ, Johnson G et al. (1985) CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Adv Pain Research Therapy.* 9: 395-402
17. Merkel S (1997) The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurse.* 23(3): 293-97
18. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. (2006) The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth.* 16:258-65
19. Voepel-Lewis T, Zanotti J, Dammeyer JA, Merkel S (2010) Reliability and validity of Face, Legs, Activity, Cry, Consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 19:55-61
20. Stevens B, Johnston C, Petryshen P et al. (1996) Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain.* 12:13-22

21. Krechel SW, Bildner J. (1995) CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Pediatric Anesthesia*. 5:53-61
22. Debillon T, Zupan V, Ravault N et al. (2001) Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 85(1):F36-F41
23. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. (2008) Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *Journal of Perinatology* 28:55-60
24. Ambuel B, Hamlett KW, Celeste MM, Blumer JL. (1992) Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J. Pediatr. Psychol.*17(1):95-109
25. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. (2005) Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 6(1):58-63
26. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. (2000) The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* Feb;84(2-3):367-77
27. Dominguez TE, Helfaer MA. (2006) Review of bispectral index monitoring in the emergency department and pediatric intensive care unit. *Pediatr Emerg Care* 22(12):815-21
28. Twite, Mark D. MB BChir, MRCPCH; Zuk, Jeannie PhD, RN; Gralla, Jane PhD; Friesen, Robert H. MD (2005) Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 6:648-653
29. Adelaida Lamas, Jesús López-Herce, Luis Sancho, Santiago Mencía, Ángel Carrillo, María José Santiago, Vicente Martínez. (2009) Assessment of the Level of Sedation in Children After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 88:144-150
30. Berde CB, Sethna NF. (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347(14):1094-1104
31. Gandhi M, Playfor SD (2010) Managing pain in critically ill children. *Minerva Pediatr* 62:189-202
32. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N et al.(2008) Analgesia review. *Pediatric Anesthesia* 18 Suppl 1:64-78
33. McDonald AJ, Cooper MG (2001) Patient-controlled analgesia: an appropriate method of pain control in children. *Paediatric Drugs* 3:273-284
34. Fortinguerra F, Maschi S, Clavenna A, Bonati M (2010) Pain management in the paediatric population: the regulatory situation in Europe. *Arch Dis Child* doi:10.1136/adc.2009.179549
35. Bellù R, de Waal KA, Zanini R.(2008) Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1 Art. N° CD004212*
36. Pereira E Silva, R Santiago Gomez, R Ferreira Barbosa, A C Simões E Silva (2005) Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Pediatric Anesthesia* 15: 993-6
37. Sommer M, Riedel J, Fusch C, Fetsge OA, Hachenberg T.(2001) Intravenous anesthesia with remifentanil in a preterm infants. *Pediatric Anesthesia* 11:252-4
38. Jacqz-Agrain E, Anderson BJ. (2006) Pain control: non steroidal anti-inflammatory agents. *Seminars in fetal e neonatal medicine* 11: 251-259
39. Zuppa AF, Mondick T, Davis L, Cohen D.(2009) Population pharmacokinetics of ketorolac in neonates and young infants. *Am J Ther* 16(2):143-6
40. Devavaram P. (2007) Ketorolac and renal compromise in neonates. *Pediatrics* 119:421-2

41. Moffett BS, Wann TI, Carberry KE Mott AR. (2006) Safety of ketorolac in neonates and infants after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 16:424-428
42. Lehr V, Taddio A. (2007) Topical Anesthesia in Neonates: Clinical Practices and practical consideration. *Seminars in Perinatology* 31:323-329
43. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT, Walco GA.(2005) Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther.* 27:844–876
44. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, et al.(2008) EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by Palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics* 121: 1591-8
45. Ivani G, Mossetti V. (2010) Continuous central and perineural infusion for postoperative pain control in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 23:637-642
46. Ban CH Tsui, Santhanam S, Suresh.(2010) Ultrasound imaging for regional anesthesia in infant, children, and adolescents. *Anaesthesiology* 112:719-28
47. Jenkins I, Playfor S, Bevan C, Davies G, Wolf A. (2007) Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care *Pediatric Anesthesia* 17:675-683
48. Mencia Bartolomé SM, Herce Cid JL, Freddi N. (2007) Analgesia and sedation in children:practical approach for the most frequent situations. *J. de Pediatria* 83:S71-S82
49. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ.(2005) Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther* 27:877–899
50. Ng E, Klinger G, Shah V, Taddio A. (2002) Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother* 36(7-8):1150-1155
51. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. (2003) Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD002052
52. de Wildt SN, Kearns GL, Hop WCJ, Murray DJ, Abdel Rahman Sm, van der Anker JN. (2001)Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol* 70:525-531
53. Van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaesseus JH, Fenth T, Sengers RC, Liem KD. (2006) Effect of midazolam and morphine on cerebral oxygenation on hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate*90:197-202
54. Tobias JD. (2005) Sedation and analgesia in the pediatric care unit. *Pediatr Ann* 34(8): 636-645
55. Rigby-Jones AE et al. (2002) Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants and children in the Intensive care Unit. *Anesthesiology* 97:1393-97
56. Allegaert K (2009) Is propofol the perfect hypnotic agent for procedural sedation in neonates? *Curr Clin Pharmacol.* 4(2):84-6
57. Papoff P, Mancuso M, Caresta E, Moretti C. (2008) Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics* 121:448-449
58. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J.(2007) Propofol compared with the morphine, atropine and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119: e1248–55.
59. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N.(2003)The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple nome for a complex syndrome *Intensive Care Med* 29:1417-1425
60. Edwards KG. Diprivan ICU sedation in Children-unlicensed use. ICI Communication to UK Anaesthetists and hospital pharmacists. Macclesfield:ICI Pharmaceuticals,1992
61. Pohl-Schickinger A, Lemmer J, Hübler M et Al. (2008) Intravenous clonidine infusion in infants after cardiovascular surgery. *Pediatric Anesthesia* 18:217-22

62. Ambrose C, Sale S, Howells R, et Al. (2000) Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 84:794-796
63. Carroll CL, Krieger D, Campbell M, Fisher DG, Comeau LL, Zucker AR. (2008) Use of dexmedetomidine for sedation of children hospitalized in the intensive care unit. *J Hosp Med* 3: 142-7
64. Potts AL, Warman GR, Anderson BJ. (2008) Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Paediatr Anaesth* 18: 722-30
65. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR. (2009) Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care – a pooled analysis. *Pediatr Anesth* 19:1119-29
66. Lin C, Durieux ME.(2005) Ketamine and kids : un update. *Paediatr Anaesth* 15:91-97
67. Barbi E, Rizzello, E, Taddio A.(2010) Use of ketamine continuous infusion for pediatric sedation in septic shock. *Pediatric Emergency Care* 26(9):689-690
68. Bhutta AT. (2007) Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol* 31:303-308
69. Saarenmaa E, Neuronen PJ, Huttunen P, Feldman V. (2001) Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 85:F53-56
70. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. (2009) Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr.*4:40-46
71. Loepke AW. (2010) Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med* 11(2):217-26
72. Istaphanous GK, Ward CG, Loepke AW. (2010) The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 24:433-49
73. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I et all. (2007) Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Pediatric Anesthesia* 17:881-87
74. Bailey E, Timmons S. (2005) Noise levels in PICU: an evacuative study. *Paediatr Nurs.* 17(10):22-26
75. Carno MA, Connolly HV. (2005) Sleep and sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 17(3):239-44
76. Pollock TR, Franklin C (2004) Use of evidence-based practice in neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 16(2):243-248
77. Colville GA, Cream PR, Kerry SM. (2010) Do parents benefit from the offer of a follow-up appointment after their child's admission to intensive care?: an exploratory randomised controlled trial. *Intensive Crit Care Nurs.* 26(3):146-53
78. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, Ceccarelli S, Buonocore G.(2002) Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomised controlled trial. *Pediatr Res.* 51(4):460-463
79. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J. (2003) Kangaroo care is effective in diminishing pain responses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:1084-108
80. Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, Buonocore G. (2007) Sensorial Saturation for neonatal analgesia. *Clin J Pain* 23:219-221
81. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. (2006) Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* (3) CD004950
82. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. (2004) Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD001069
83. Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. (2002) Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and in term neonates. *Nurs*

Res 51:375-382

84. Johnston CC, Filion F, Snider L, et al.(2002) Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 110:523–528
85. Acharya AB, Annamali S, Taub NA, Field D. (2004) Oral sucrose analgesia for preterm infant venepuncture. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*89:F17–F18
86. Tobias JD.(2000) Tolerance, withdrawal and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 28(6):2122-2132
87. Zapantis A, Leung S.(2005) Tolerance and withdrawal issues with sedation. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 17(3):211-223
88. Cho HH, O'Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA.(2007) Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation :case report and review of the literature. *Journal of Intensive Care Medicine* 22(3):173-179
89. Liu JG, Anand KJS(2001) Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res Rev* 38(1-2):1-19
90. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, Carcillo J, Newth CJ, Prophan P, Dean JM, Nicholson C; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network.(2010) Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* May;125(5):e1208-25
91. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Young TE, Vasa RK, Barton BA.(1999) Analgesia and sedation in ventilated preterm neonates: results from the pilot N.O.P.A.I.N. trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153(4):331-33
92. Bouwmeester NJ, Anand KJS, van Dijk M, Hop WC, Boomsma F, Tibboel D. (2001) Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth* 87(3):390-399
93. Suresh S, Anand KJS.(2001) Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth* 11(5):511-521
94. Stamer UM, Stuber F. (2007) Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 20(5):478-484
95. Evans WE, McLeod HL. (2003) Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J med* 348(6):538-549
96. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I.(2003) Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. *Paediatric Anaesthesia* 13(2):147-151
97. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB.(2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471-1477
98. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F, Hons BA.(2004) Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Pediatric Anesthesia* 14(4):293-298
99. Crain SM, Shen KF.(2000) Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 84(2-3):121-131
100. Cheung CLS, van Dijk M, Green JG, Tibboel D, Anand KJS.(2007) Effect of low-dose naloxone infusions on opioid tolerance in pediatric patients: a case-control study. *Intensive Care Med* 33(1):190-194
101. Darnell CM, Thompson J, Stromberg D, Roy L, Sheeran P.(2008) Effect of low-dose naloxone infusion on fentanyl requirements in critically ill children. *Pediatrics* 121(5). Available at :www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/5/e1363

102. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M.(2003) Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hypalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 96(3):726-732
103. Liu Jg, Liao XP, Gong ZH, Qin BY.(1999) The difference between methadone and morphine in regulation of delta-opioid receptors underlies the antagonistic effect of methadone on morphine-mediated cellular actions. *Eur J Pharmacol* 373(2-3):233-239
104. Franck LS, Naughton I, Winter I.(2004) Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 20:344-351
105. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M.(2007) Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med* 33(8):1396-1406
106. Jansson LM, Velez M, Harrow C.(2009) The opioid exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag.* 5(1):47-55.
107. Kuschel C. (2007) Managing drug withdrawal in the newborn infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 12(2):127-133
108. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ.(2010) Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD002053
109. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ.(2010) Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD002059
110. Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heard CM. (2003) Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Pediatric Anesthesia* 13(9):805-810
111. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. (2000) Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med* 1(2):119-123
112. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. (2001) Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU *Pharmacotherapy* 21(12):1566-1573
113. Katz R, Kelly HW, Hsi A.(1994) Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 22(5):763-767
114. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P.(1999) Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27(1):196-199
115. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. (2008) The Withdrawal Assessment Tool-Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 9(6):573-580
116. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M.(2008) Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med* 36(8):2427-2432
117. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. (2009) Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med* 35(6):1075-1081
118. Birchley G.(2009) Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care* 14(1):26-37
119. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, Colpaert KD, et AL. (2006) A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg* 102(4):1045-1050
120. Ista E, van Dijk M, Gischler S, de Leeuw M, Poley MJ, Tibboel D.(2010) Weaning of opioids and benzodiazepines at home after critical illness in infants: a cost-effective approach. *J Opioid Manag* 6(1):55-62

121. Tobias JD.(2006) Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU J Opioid Manag 2(4):201-205
122. Tobias JD. (2008) Subcutaneous dexmedetomidine infusions to treat or prevent drug withdrawal in infants and children J Opioid Manag 4(4):187-191
123. Darnell C, Steiner J, Szmuk P, Sheeran P.(2010) Withdrawal from multiple sedative agent therapy in an infant: is dexmedetomidine the cause or the cure? Pediatr Crit Care Med 11(1):e1-3
124. Sheridan RL, Keaney T, Stoddard F, Enfanto R, Kadillack P, Breault L.(2003) Short-term propofol infusion as an adjunct to extubation in burned children. J Burn Care Rehabil 24(6):356-360
125. Gustorff B, Kozek-Langenecker S, Kress HG (2003) Gabapentin: the first preemptive anti-hyperalgesic for opioid withdrawal hyperalgesia ? Anesthesiology 98(6):1520-1521
126. Freye E, Levy JV, Partecke L (2004) Use of gabapentin for attenuation of symptoms following rapid opiate detoxification (ROD): correlation with neurophysiological parameters Neurophysiol Clin. 34(2):81-89
127. Yaster M. (2008) Pain and sedation management in the critically ill children pgg136-165 Roger's textbook of Pediatric Intensive Care
128. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, Lewis TR ,Yaster M, Gauda EB. (2009) Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized,controlled trial. Pediatrics 123(5):e849-56
129. Esmaeili A, KeinhorstAK, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C.(2010) Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. Acta Paediatr 99(2):209-214
130. Gowing L, Ali R, White J. (2000) Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002025
131. Robinson SE.(2002) Buprenorphine: an analgesic with an expanding role in the treatment of opioid addiction CNS Drug Rev 8(4):377-390

LIVELLI DI EVIDENZA

Tab 1

- 1++ Metanalisi di alta qualità, review sistematiche di RCT o RCT con rischio molto basso di bias.
- 1+ Metanalisi ben condotte, review sistematiche di RCT o RCT con rischio basso di bias.
- 1- Metanalisi, review sistematiche di RCT o RCT con rischio alto di bias.
- 2++ Review sistematiche di alta qualità di studi di coorte o caso-controllo. Studi di coorte o caso-controllo di alta qualità con un basso rischio di confondimento o bias e con elevata probabilità che la relazione sia causale.
- 2+ Studi di coorte o caso-controllo ben condotti, con un basso rischio di confondimento o bias e con discreta probabilità che la relazione sia causale.
- 2- Studi di coorte o caso-controllo con elevato rischio di confondimento o bias e con significativa probabilità che la relazione non sia causale.
- 3 Studi non analitici (esempio, case-report, serie di casi).
- 4 Opinione di esperti.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Tab2

- A Almeno una metanalisi o una revisione sistematica o un RCT classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione target; oppure una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi valutati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione target e con complessiva concordanza di risultati.
- B Un insieme di evidenze costituito principalmente da studi valutati come 2++, direttamente applicabili alla popolazione target 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 valutati come 2+, direttamente applicabili alla popolazione target 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+.

FARMACI ANALGESICI OPIOIDI

Tab 3

Farmaco	Recettori	Dose /Kg Ev CONTINUO	Dose/Kg Ev BOLO	Dose/Kg OS BOLO	Effetti collaterali peculiari	Metabolismo	Controindicazioni	Antidoto	OFF LABEL *
Morfina	, , Talamo, Ipotalamo, Bulbo, Ponte, Midollo	5-30 /Kg/h (max 80)	Neonato 25 /Kg Bambino 50-100 /Kg	bassa biodisponibilità: intenso metabolismo di 1° passaggio	Broncospasmo, Delirium, Rabbdomiolisi, SIADH	Epatico (glicuronato)	Asma, Pancreatite, Malattie biliari	Naloxone	Licenziato tutte le età salvo formulazione orale non licenziata in età pediatrica (Giugno 2000)
Fentanyl	, ,	0.5-5 /Kg/h (max 10)	0.5-2 /Kg		Laringospasmo descritto nei neonati, Rigidità Toracica	Epatico (CYP,P450)		Naloxone	Non licenziato all'uso sotto i 2 anni (Giugno 2000)
Remifentanyl	, ,	0.02-1 /Kg/min (max 8)			Iperglicemia, Alterazioni Elettrolitiche, Broncospasmo	Esterasi plasmatiche			Non licenziato all'uso sotto 1 anno (Dicembre 2001)
Sufentanil	, ,	1 /Kg/h	0,1-0,3 /Kg		Rigidità Toracica, Aritmie	Epatico (N-dealchilazione ossidativa)		Naloxone	
Metadone	, ,		0.1 mg/Kg fino a 3 vv/die	0.1 mg/Kg fino a 3vv/die	SIADH, Spasmo Biliare	Epatico (CYP3A4)	Q-T lungo, Torsione di punta	Naloxone	
Tramadololo	, ,	100-400 /Kg/h	1-2 mg/Kg ogni 4-6 h	1-2 mg/Kg ogni 4-6 h	Nausea, Vomito	Epatico (glicuronato)	Convulsioni, Assunzione IMAO		Non licenziato all'uso sotto 1 anno (Luglio 2007)
Codeina	, ,			Pretermine: 0,5 mg/Kg ogni 8 h Neonato-Lattante: 0,5-1mg/Kg ogni 6 h					

* La limitazione all'uso va verificata per singolo prodotto e almeno una volta all'anno. Il termine del brevetto della molecola e la sua messa in commercio da parte di diversi produttori determina differenze negli stampati di specialità, pur a fronte dell'invito europeo a mantenerli omogenei.

FARMACI ANALGESICI ADIUVANTI

Tab 4

Farmaco	Recettori	Dose /Kg Ev CONTINUO	Dose/Kg Ev BOLO	Dose/Kg OS BOLO	Effetti collaterali peculiari	Metabolismo	Controindicazioni	Antidoto	OFF LABEL *
Ketamina	antagonista NMDA	5-40 /Kg/min	0.5-2 mg/Kg		Broncodilatazione, Laringospasmo, Nistagmo, Allucinazioni	Epatico (demetilazione ossidazione)	Reflusso, Iperensione Endocranica, Iperensione Polmonare, Porfiria		
Clonidina	2 adrenergico	0,1-2 /Kg /h		Neonato: 1 /Kg ogni 8 h Bambino: 3-5 /Kg ogni 8 h	Bradycardia, Ipotensione, Stipsi	40-60% escreta immodificata nelle urine	Bradiparitmia, Blocco A-V		Non licenziato come adiuvante (Maggio 1995)
Dexmedetomidina	2 adrenergico	0,2-0,7 /Kg /h Max 24h di infusione	1 /Kg		Aritmie, Iperpotassiemia, Acidosi, Iperglicemia, Anemia, Leucopenia, Broncospasmo	Epatico (N-metilazione e idrossilazione)	Aritmia, Depressione cardiaca, Diabete		

* La limitazione all'uso va verificata per singolo prodotto e almeno una volta all'anno. Il termine del brevetto della molecola e la sua messa in commercio da parte di diversi produttori determina differenze negli stampati di specialità, pur a fronte dell'invito europeo a mantenerli omogenei.

PARACETAMOLO

Tab 5

<i>Farmaco</i>	<i>Modalità di azione</i>	<i>Effetti collaterali</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Controindicazioni</i>	<i>OFF LABEL *</i>
Paracetamolo	Inibisce le ciclossigenasi cerebrali ma non la sintesi periferica delle prostaglandine.	Rari, ma riportati Rash, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Ipotensione; dopo sovradosaggio danno epatico e meno frequentemente danno renale.	Epatico	Ipersensibilità al farmaco, Insufficienza Epatocellulare	Non licenziato all'uso per bocca sotto i 2 mesi

* La limitazione all'uso va verificata per singolo prodotto e almeno una volta all'anno. Il termine del brevetto della molecola e la sua messa in commercio da parte di diversi produttori determina differenze negli stampati di specialità, pur a fronte dell'invito europeo a mantenerli omogenei.

Posologia del paracetamolo per via orale e rettale

<i>Età</i>	<i>Via</i>	<i>Dose carico</i>	<i>Dose di mantenimento</i>	<i>Intervallo</i>	<i>Dose max giornaliera</i>	<i>Durata dose max</i>
28-32 sett PCA	Orale	20 mg/kg	10-15 mg/kg	8-12 h	30 mg/kg	48 h
	Rettale	20 mg/kg	15 mg/Kg	12 h		
32-52 sett PCA	Orale	20 mg/kg	10-15 mg/kg	6-8 h	60 mg/kg	48 h
	Rettale	30 mg/kg	20 mg/Kg	8 h		
> 3 mesi	Orale	20 mg/kg	15 mg/kg	4 h	90 mg/kg	48 h
	Rettale	40 mg/kg	20 mg/Kg	6 h		

Posologia del paracetamolo ev

<i>Peso (kg)</i>	<i>Dose</i>	<i>Intervallo</i>	<i>Dose max giornaliera</i>
< 5 (neonato a termine)	7,5 mg/kg	4-6 h	30 mg/kg
5-10	7,5 mg/kg	4-6 h	30 mg/kg
10-50	15 mg/kg	4-6 h	60 mg/kg
>50	1 g	4-6 h	4 g

FARMACI ANALGESICI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Tab 6

Farmaco	Modalità di azione	Dosaggio/kg EV	Dosaggio/kg per OS	Dose Max/die	Effetti collaterali	Metabolismo	Controindicazioni	OFF LABEL *
Ibuprofene	Inibisce la sintesi delle prostaglandine bloccando la ciclossigenasi		1-3 mesi 5mg/kg x 3-4 vv/die >3 mesi 5-10mg/kg x 3-4 vv/die (3mesi-1aa 50mg 1-4 aa 100mg 4-7 aa 150mg 7-10 aa 200mg 10-12 aa 300mg 12-18 aa 300-400mg x 3-4 vv/die)	30mg/kg		Epatico	Ipersensibilità ai FANS. Broncospasmo, Angioedema, Orticaria, Disturbi della Coagulazione, Emorragie in atto, Ulcera peptica, Insufficienza epatica o renale, Insufficienza cardiaca	Non licenziato all'uso sotto i 3 mesi
Ketorolac	Inibisce la sintesi delle prostaglandine bloccando la ciclossigenasi	0,5-1mg/kg 4 vv/die		2 mg/kg	alta incidenza complicanze Gastro-Intestinali		Poliposi nasale	Non licenziato all'uso sotto i 16 anni (Giugno 2005)
Ketoprofene	Inibisce la sintesi delle prostaglandine bloccando la ciclossigenasi	1-2mg/kg 2-3 vv/die	1-2mg/kg 2-3 vv/die	4 mg/kg	alta incidenza complicanze Gastro-Intestinali. Astenia, Cefalea, Vertigini, Disturbi visivi, Rash cutanei.	Epatico	Ipersensibilità ai FANS. Broncospasmo, Angioedema, Orticaria, Disturbi della Coagulazione, Emorragie in atto, Ulcera peptica, Insufficienza epatica o renale, Insufficienza cardiaca	Non licenziato all'uso sotto i 6 anni (Settembre 2004)
Diclofenac		1 mg/kg 3 vv/die		3 mg/kg				Non licenziato all'uso sotto i 14 anni

* La limitazione all'uso va verificata per singolo prodotto e almeno una volta all'anno. Il termine del brevetto della molecola e la sua messa in commercio da parte di diversi produttori determina differenze negli stampati di specialità, pur a fronte dell'invito europeo a mantenerli omogenei.

ANESTETICI LOCALI

Tab 7

Farmaco	Modalità di azione	Dosaggio/kg Bolo	Dosaggio/kg Infusione continua	Effetti collaterali	Metabolismo	Controindicazioni	OFF LABEL*
Ropivacaina, Levobupivacaina	Via epidurale: azione a livello di ganglio sensitivo, radici nervose, corno post. del midollo spinale, paravertebrale. Blocco delle fibre A δ , C (sensibilità dolorifica), A β , A γ (sensibilità propriocettiva e tattile), A α (paralisi motoria)	Levobupivacaina 0,25% Ropivacaina 0,2% Peridurale lombare: max 0,7 ml/Kg -Peridurale toracica 0,3 - 0,5 ml/Kg, Blocco caudale 1 ml/kg	Levobupivacaina 0,0625% 0,125% Ropivacaina 0,1% Neonati e Lattanti 0,2 mg/kg/h. Bambini 0,3-0,4 mg/kg/h.	Rari, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale (tossicità a livello del SNC con convulsioni e a livello cardiaco con ACC). Comuni: nausea, vomito ipotensione	Degradazione enzimatica a livello epatico	Ipersensibilità verso i componenti. Per i blocchi centrali: grave ipotensione (shock cardiogeno o ipovolemico)	Ropivacaina licenziata all'uso pediatrico e registrata per infusione epidurale continua nel bambino

FARMACI SEDATIVI

Tab 8

Farmaco	Recettori	Dose /Kg Ev CONTINUO	Dose/Kg ev BOLO	Dose/Kg OS BOLO	Effetti collaterali peculiari	metabolismo	Controindicato se	Antidoti	OFF LABEL*
Midazolam	GABA A	23-28 sett. EG 0,02 mg/kg/h 28-33 sett. EG 0,04 mg/kg/h >33 sett. EG 0,06 mg/kg/h A termine-Bambino 0.025-0.2mg/kg/h	Neonato 0.05-0.1 mg/kg Bambino 0,1-0,2 mg/kg	0,5 mg/kg	Diplopia, Broncospasmo, Laringospasmo, Clonie	Epatico (CYP,P450)	Glaucoma ad angolo chiuso	Flumazenil	Licenziato per tutte le età ev Non licenziato per os, sotto i 6 mesi (Ottobre 2003)
Lorazepam	GABA A	0.025-0.1 mg/kg/h	0.05-0.1 mg/kg	0,02-0,06 mg/kg 2-3 vv/die	Leucopenia, Nistagmo	Epatico (glicuronazione)		Flumazenil	Non consigliato (Aprile 2005)
Diazepam	GABA A		0.05-0.3 mg/kg ogni 4-6 ore	0,2-0,5 mg/kg Via rettale 0,5-1 mg/kg	Laringospasmo, nel neonato "gasping syndrome" per acidosi metabolica da benzyl alcohol	Epatico (demetilazione, idrossilazione e glicuronazione)		Flumazenil	
Propofol	Sostanza reticolare	0.3-4mg/kg/h	2.5-3.5 mg/kg		Iperlipemia (se somministrato >72 ore), Clonie, Chela lo Zinco, "gasping syndrome" nel neonato	Epatico	Allergia ad uovo e derivati e alla soia, Deficit ossidazione acidi grassi		Non licenziato come induttore AG per età <1 mese Non licenziato per sedazione in TI per età <16 anni
Thiopentale	Sostanza reticolare	0.5 mg/kg/h da incrementare	1.5-5 mg/kg (max 8)		Laringospasmo, Broncospasmo	Epatico	Porfiria, Distrofia Miotonica		Licenziato ev per tutte le età pediatriche
Cloralio idrato	GABA A			40-70 mg/kg	Irritazione gastrica, Depressione respiratoria	Epatico			

* La limitazione all'uso va verificata per singolo prodotto e almeno una volta all'anno. Il termine del brevetto della molecola e la sua messa in commercio da parte di diversi produttori determina differenze negli stampati di specialità, pur a fronte dell'invito europeo a mantenerli omogenei.

CAUSE DELLA DIMINUZIONE DEGLI EFFETTI ANALGESICI DEGLI OPPIACEI

Tab 9

<i>Tolleranza</i>	<i>Iperalgesia oppioido-indotta</i>	<i>Peggioramento dello stato di dolore</i>
<p>MECCANISMI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desensibilizzazione recettoriale - Iperattivazione del pathway AMPciclico 	<p>MECCANISMI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilizzazione dei neuroni afferenti primari - Attivazione della dinorfina e dei sistemi glutaminergici centrali 	<p>MECCANISMI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressione della malattia - Manifestazioni di dolore neuropatico - Maggiore metabolismo degli oppioidi
<p>APPROCCI TERAPEUTICI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento della dose di oppioidi - Utilizzo di oppioidi a lunga durata d'azione - Associazione di analgesici non-oppioidi - Associazione di farmaci che prevencono o ritardano la tolleranza 	<p>APPROCCI TERAPEUTICI</p> <ul style="list-style-type: none"> - riduzione progressiva della dose di oppioidi - Associazione di NMDA antagonisti - Tentativo di utilizzo di oppioidi a lunga durata d'azione - Tentativo di rotazione degli oppioidi 	<p>APPROCCI TERAPEUTICI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento della dose di oppioidi - Associazione di analgesici non-oppioidi - Trattamento per il dolore neuropatico o per altri meccanismi di dolore

SEGNI E SINTOMI DI ASTINENZA DA OPPIACEI E BENZODIAZEPINE

Tab 10

	Sistema Nervoso Centrale	Apparato Gastro-Enterico	Sistema Nervoso Autonomo
OPPIACEI	<ul style="list-style-type: none"> - aumento del tono muscolare - mioclonie - atassia - movimenti anomali - dilatazione pupillare (> 4 mm) - pianto acuto 	<ul style="list-style-type: none"> - vomito - scarsa alimentazione - diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> - tachipnea - sbadiglio - starnuto - ipertensione - marezzatura
BENZODIAZEPINE	<ul style="list-style-type: none"> - contrazioni muscolari - pianto inconsolabile - smorfie - nervosismo - allucinazioni visive e uditive - disorientamento - convulsioni - disturbi del movimento 		<ul style="list-style-type: none"> - richiesta frequente di suzione
OPPIACEI E BENZODIAZEPINE	<ul style="list-style-type: none"> - tremori - ansia - agitazione/pianto - irritabilità - insonnia/disturbi del sonno - movimenti coreoatetosisi (degli arti superiori) 		<ul style="list-style-type: none"> - febbre - sudorazione - tachicardia

CONVERSIONI

CONVERSIONE da FENTANYL ENDOVENA a METADONE PER OS

Tab 11

	<i>Fentanyl : Metadone</i>
POTENZA	100 : 1 il fentanyl ha una potenza cento volte maggiore della morfina
EMIVITA	1 : 75-100 l'emivita della morfina è da 75 a 100 volte più lunga del fentanyl
BIODISPONIBILITA' ORALE	il metadone ha una biodisponibilità dopo somministrazione orale del 75-80 %
<p>La dose giornaliera di metadone in mg equivale alla dose totale giornaliera di fentanyl in mg x 2,5 Questa dose va suddivisa in 2 somministrazioni/die. Dopo la seconda dose orale di metadone ridurre l'infusione di fentanyl del 50%. Dopo la terza dose di metadone ridurre l'infusione di fentanyl di un altro 50%. Dopo la quarta dose di metadone sospendere l'infusione di fentanyl</p>	
<p>Nelle ore successive somministrare boli rescue di morfina da 0,05 mg/Kg per trattare i sintomi d'astinenza. La dose di morfina somministrata deve essere aggiunta alla dose di metadone da somministrare il giorno successivo. La dose di metadone deve essere sufficiente al controllo dei sintomi d'astinenza.</p>	

CONVERSIONE da MIDAZOLAM ENDOVENA a LORAZEPAM PER OS

Tab 12

	<i>Midazolam : Lorazepam</i>
POTENZA	<p style="text-align: center;">1 : 2</p> <p>il lorazepam ha una potenza doppia rispetto al midazolam</p>
EMIVITA	<p style="text-align: center;">1 : 6</p> <p>il lorazepam ha una emivita 6 volte maggiore del midazolam</p>
BIODISPONIBILITA' ORALE	<p>il lorazepam ha una biodisponibilità dopo somministrazione orale del 60-70 %</p>
<p>La dose giornaliera di lorazepam in mg equivale alla dose totale giornaliera di midazolam in mg :12. Questa dose va suddivisa in 4 somministrazioni /die (una ogni 6 ore). Dopo la seconda dose orale di lorazepam ridurre l'infusione di midazolam del 50%. Dopo la terza dose di lorazepam ridurre l'infusione di midazolam di un altro 50%. Dopo la quarta dose di lorazepam sospendere l'infusione di midazolam</p>	

