

Morfina Nasal: Avaliação da Analgesia e dos Efeitos Colaterais no Tratamento da Dor Pós-Operatória em Crianças *

Lino LEMONICA, TSA¹, Sérgio M. PEREIRA², Milton C. D'ANTONIO³, Sandra M.R. RICHETTI⁴, Ângela L.A. MORATO⁵

RESUMO

Lemonica L, Pereira SM, D'Antonio MC, Richetti SMR, Morato ALA - Morfina Nasal: Avaliação da Analgesia e dos Efeitos Colaterais no Tratamento da Dor Pós-Operatória em Crianças

Justificativa e Objetivos - A dor no período pós-operatório é um dos principais desconfortos dos doentes, mas, freqüentemente é subtratada, principalmente em pediatria. Os objetivos deste trabalho foram verificar a analgesia pós-operatória com o uso de morfina via mucosa nasal como via alternativa de administração de drogas e demonstrar sua aplicabilidade, sua eficácia, sua tolerabilidade e seus efeitos colaterais.

Método - Foram estudados 20 pacientes, estado físico ASA I e II, com idades entre 3 e 13 anos, submetidos seqüencialmente a diversos tipos de cirurgias de pequeno e médio portes. A técnica de analgesia empregada foi a administração de cloridrato de morfina em solução aquosa em concentrações variáveis de 2%, 1%, 0,5%, 0,25% e 0,125%, por via nasal. A dose administrada em cada instilação foi de 0,1 mg.kg⁻¹ em intervalos de três horas, por um período de 36 horas de pós-operatório. Para avaliação da qualidade da analgesia nos pacientes em fase de pré-verbalização, foi utilizada uma escala de intensidade de dor baseada na expressão facial e choro, no sono, na atividade motora, na sociabilidade e na ingestão de alimentos. Avaliações padronizadas foram realizadas em intervalos de três horas. Para a avaliação da tolerabilidade utilizou-se uma escala de quatro graduações: 1) Boa; 2) Regular; 3) Ruim e 4) Péssima.

Resultados - O resultado da analgesia pós-operatória mostrou ser bom e seguro, principalmente a partir da terceira avaliação (6 horas). A tolerabilidade do medicamento foi boa, embora tenha-se observado a presença de efeitos colaterais, principalmente náusea e vômito.

Conclusões - A aceitabilidade do método pelos pacientes e parentes foi excelente. Considerou-se ser a via mucosa nasal uma alternativa adequada para a administração de opióides, embora outros estudos sejam necessários para aceitá-la como via rotineira para analgesia pós-operatória com morfina.

UNITERMOS - ANALGESIA: Pós-operatória; ANALGÉSICOS, Opióides: morfina

SUMMARY

Lemonica L, Pereira SM, D'Antonio MC, Richetti SMR, Morato ALA - Nasal Morphine: Evaluation of Analgesia and Side-Effects in the Treatment of Pediatric Postoperative Pain

Background and Objectives - Postoperative pain is one of the major discomforts but often under treated, especially in the pediatric patient. The aim of this study was to evaluate nasal morphine postoperative analgesia as an alternative drug administration route and show its applicability, effectiveness, tolerability and side effects.

Methods - Participated in this study 20 patients aged 3 to 13 years, physical status ASA I and II sequentially submitted the different small and medium-size surgeries. Analgesia was obtained with nasal morphine hydrochloride in aqueous solution in variable concentrations of 2%, 1%, 0.5%, 0.25% and 0.125%. The dose for each instillation has been 0.1 mg.kg⁻¹ at three-hour intervals for 36 postoperative hours. Quality of analgesia in pre-verbal age patients was evaluated by a pain intensity scale based on facial expression and crying, sleep, motor activity, sociability and food ingestion was used. Standardized evaluations were performed at 3-hour intervals. A four-grade scale was used to evaluate tolerability, where: 1) Good; 2) Regular; 3) Bad; 4) Very bad.

Results - Postoperative analgesia results have proven to be good and safe, especially from the third evaluation on (6 hours). Drug tolerability has been good, although side effects were observed, especially nausea and vomiting.

Conclusions - Patients and relatives accepted the method very well. The nasal route was considered an adequate way for opioid administration although more studies are needed to accept it as a routine for postoperative morphine analgesia.

KEYWORDS - ANALGESIA: Postoperative; ANALGESICS, Opioids: morphine

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP)

1. Professor Assistente, Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
2. Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
3. ME de Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
4. Neonatologista do Departamento de Pediatria da FMB - UNESP
5. Enfermeira da FMB - UNESP

Apresentado em 28 de junho de 1999
Aceito para publicação em 30 de novembro de 1999

Correspondência para Dr. Lino LEMONICA
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
Distrito de Rubião Junior
18618-970 Botucatu, SP

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A dor é um dos principais desconfortos dos pacientes no período pós-operatório, sendo na grande maioria das vezes um aspecto pouco considerado ou mesmo ignorado pela assistência médica¹. Esta situação é amplamente conhecida e comprovada em pacientes adultos, mas infelizmente é agravada quando se trata de crianças². Na realidade, pode-se afirmar que existe uma evidente tendência a subestimar as necessidades de se tratar a dor pós-operatória em crianças³.

Este quadro é agravado por vários fatores, dentre eles pela dificuldade de avaliação e quantificação da dor, pelo desconhecimento de métodos de tratamento apropriados, pela crença infundada de que a criança não possua sensibilidade aos estímulos nócicos devido a imaturidade do sistema nervoso periférico e central e, pelo receio na utilização de medicamentos analgésicos potentes, principalmente os opióides, em razão de poderem causar dependência física e/ou psíquica e depressão respiratória³⁻⁵. Na realidade, os opióides são medicamentos que deveriam ser mais comumente utilizados no tratamento da dor pós-operatória em razão de propiciarem excelente analgesia com grande segurança e por apresentarem indicações, contra indicações e efeitos colaterais conhecidos e controláveis³.

Por outro lado, a mucosa nasal para administração sistêmica de drogas está se tornando, reconhecidamente, de grande importância, proporcionando boa absorção e excelente biodisponibilidade para várias classes de medicamentos⁶⁻¹¹, apresentando ainda vantagens em relação a outras vias. Esta via de administração de medicamento evita a manutenção de linha venosa, em geral desconfortável e de fácil perda, elimina as injeções musculares repetidas e muito dolorosas, mantém regular absorção do analgésico mesmo em presença de náusea e vômito pós-operatório e evita a possibilidade de flebite¹².

Os objetivos deste trabalho foram avaliar a eficácia analgésica, os efeitos colaterais e a tolerabilidade da morfina, usada como analgésico único para dor pós-operatória em cirurgia infantil, através da sua administração pela mucosa nasal, além da aceitabilidade do método.

MÉTODO

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Instituição e o consentimento escrito foi obtido de todos os responsáveis pelos pacientes, tendo sido informados previamente dos eventuais efeitos resultantes do emprego da droga.

Foram estudados 20 pacientes pediátricos, estado físico ASA I e II, de ambos sexos, com idades entre 3 e 13 anos e submetidos a cirurgias variadas de modo seqüencial.

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram a faixa etária até 14 anos, estadiamento I e II da ASA para risco anestésico-cirúrgico, não apresentarem contra-indicações para o uso de morfina, não terem recebido opióide nas fases pré e per operatória, sem doenças infecciosas, coagulopatias e alterações neurológicas e, finalmente, a cirurgia ser de pequeno ou médio porte.

Todos os pacientes receberam medicação pré-anestésica com midazolam (0,5 mg.kg⁻¹), via oral. A indução da anestesia foi feita com propofol (3 mg.kg⁻¹), e succinilcolina (0,5 mg.kg⁻¹), seguida de intubação traqueal. A manutenção foi feita com óxido nitroso a 50%, oxigênio e isoflurano. A monitorização constou de ECG, oximetria de pulso, capnografia e pressão arterial.

A técnica de analgesia empregada foi a administração de cloridrato de morfina em solução aquosa com concentra-

ções variáveis de 2%, 1%, 0,5%, 0,25% e 0,125%, por via transmucosa nasal com a finalidade de permitir rigor na dose e na instilação de volumes mínimos e constantes. A dose administrada em cada instilação foi de 0,1 mg.kg⁻¹, em conta-gotas calibrados para 20 gotas/ml. Deste modo cada gota de solução continha exatamente a metade da miligramagem da concentração (ex. 1 gota de solução a 2% continha 1 mg, 1 gota de solução a 1% continha 0,5 mg e assim sucessivamente). O esquema posológico foi feito em intervalos de três horas, por um período de 36 horas de pós-operatório, independente do paciente apresentar dor ou não. Após este período, passou-se a administrar analgésicos anti-inflamatórios. A primeira instilação de morfina foi realizada na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), imediatamente após a chegada do paciente e as doses subseqüentes na SRPA ou na enfermaria. Se algum paciente não apresentasse alívio da dor, outro esquema terapêutico seria utilizado, observado individualmente cada caso.

Para a avaliação da qualidade da analgesia nos pacientes em fase de pré-verbalização, foi utilizada uma escala de intensidade de dor baseada na expressão facial e choro, no sono, na atividade motora, na sociabilidade e na ingestão de alimentos^{13,14}. Para cada parâmetro foi atribuído valor de 0 a 2 (Quadro I). O valor numérico total, portanto de 0 a 10, foi equivalente à escala numérica e comparável à escala adjetiva de dor utilizadas rotineiramente em crianças com capacidade de verbalizar o desconforto (Quadro II).

Quadro I - Parâmetros e Pontuações com Respectiva Característica, na Quantificação da Dor Atribuídos às Crianças Menores, sem Capacidade de Verbalização

Expressão facial/choro
0 - face tranqüila/sem choro
1 - prega cutânea na testa/choro leve
2 - face contraída/choro incoercível
Sono
0 - tranqüilo/reparador
1 - agitado/entrecortado
2 - acordado
Atividade motora
0 - atividade normal
1 - atividade contida/tonus aumentado
2 - imóvel/contraído
Sociabilidade
0 - afável/acompanhamento com olhar
1 - indiferente/desatento
2 - irrequieto/ausente
Ingesta de alimentos
0 - ingesta normal
1 - ingesta irregular ou fracionada
2 - recusa de ingesta

Avaliações padronizadas foram realizadas em intervalos de três horas, independentemente, por um médico e uma enfermeira, antes da administração de cada dose do medicamento, com exceção da primeira avaliação realizada quando do despertar anestésico do paciente. Além da quantificação da

MORFINA NASAL: AVALIAÇÃO DA ANALGESIA E DOS EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CRIANÇAS

dor, anotavam-se os eventuais efeitos colaterais do medicamento e os controles dos sinais vitais do paciente que consistiam das frequências cardíaca e respiratória, da pressão arterial e da temperatura.

Quadro II - Escala Adjetiva de Dor Utilizada em Crianças com Capacidade de Verbalização e sua Correspondência à Escala Numérica

Escala Adjetiva	Escala Numérica
Ausência de dor	0
Dor leve	1 a 2
Dor moderada	3 a 5
Dor forte	6 a 8
Dor insuportável	9 a 10

Para a avaliação da tolerabilidade utilizou-se uma escala de quatro gradações em: 1) Boa: ausência de efeitos colaterais; 2) Regular: presença de efeitos colaterais leves, sem necessidade de tratamento sintomático, controlável com a diminuição da dose; 3) Ruim: presença de efeitos colaterais que exijam medicação sintomática e diminuição da dose; 4) Péssima: presença de efeitos colaterais graves que obrigue a suspensão do opióide e emprego de tratamento sintomático. As avaliações foram realizadas simultaneamente às instilações do medicamento e os efeitos colaterais da morfina foram considerados positivos quando eram evidenciados em no mínimo duas avaliações consecutivas e eliminadas as possíveis causas devidas ao procedimento anestésico-cirúrgico.

Para a análise estatística dos resultados foi empregado o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de proporções binomiais^{15,16}. O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

Os dados demográficos e os tipos de cirurgias estão apresentados na Tabela I.

Tabela I - Dados Demográficos e Tipos de Cirurgias Realizadas

Idade (anos)	(3 - 13)
Sexo	
Masculino	13
Feminino	7
Cirurgias	
Ortopedia	3
Gástrica	4
Urologia	8
Otorrinolaringologia	2
Oftalmologia	1
Plástica	2

Os resultados obtidos quanto a intensidade da dor na primeira avaliação foram ausência de dor em 8 pacientes (40%), dor leve em 7 pacientes (35%), dor moderada em 4 pacientes (20%) e dor forte em 1 paciente (5%). Na segunda avaliação 13 pacientes não apresentavam dor (65%), 6 apresentavam dor leve (30%) e 1 persistia com dor intensa (5%). A partir da terceira avaliação, 19 pacientes (95%) não apresentaram nenhuma referência à dor. Um paciente continuou a referir

dor intensa, motivo pelo qual optou-se pela mudança da técnica de analgesia e pela sua exclusão do protocolo de pesquisa (Tabela II). O teste de Goodman mostra que em todas as seqüências de observações a taxa de manutenção do sintoma dor, foi maior que a taxa de melhora em razão da elevada porcentagem de doentes sem dor desde o início da observação. Exemplificando, na seqüência da 3ª para a 4ª observação, 100% dos pacientes apresentaram *manutenção* do sintoma na avaliação porque todos já se encontravam sem dor. Quando se analisa a melhora, observamos que a taxa de resposta da seqüência da 1ª para a 2ª observação é igual à seqüência da 2ª para a 3ª e ambas são maiores que a seqüência 3ª para a 4ª, mostrando o alívio da dor em avaliações subseqüentes. Em nenhum dos pacientes foi detectado a piora do sintoma da dor (Tabelas III e IV).

Os efeitos colaterais observados foram: náusea em 7 pacientes (35%), vômito em 5 pacientes (25%) e sonolência em 3 pacientes (15%). Não foram observados prurido, retenção urinária, depressão respiratória, disforia, hipotensão arterial e diminuição da motilidade intestinal (Tabela V).

Tabela V - Número e Porcentagem de Pacientes e Tipos de Efeitos Colaterais Apresentados

Efeito Colateral	Nº	%
Náusea	7	35%
Vômito	5	25%
Sonolência	3	15%

Em relação à tolerabilidade, ela foi ruim em quatro pacientes (1 com náusea e 3 com vômito) e regular em 11 pacientes (6 com náusea, 2 com vômito e 3 com sonolência). Em 5 pacientes a tolerabilidade foi boa e em nenhum deles foi péssima (Tabela VI).

Tabela VI - Distribuição Percentual de Pacientes quanto a Tolerabilidade pela Morfina

Tolerabilidade	Número de pacientes
1 - Boa	05 (25%)
2 - Regular	11 (55%)
3 - Ruim	04 (20%)
4 - Péssima	- (0%)

DISCUSSÃO

Há algumas décadas, parcela considerável das causas de tratamento inadequado da dor pós-operatória poderia ser atribuída aos limitados conhecimentos sobre fisiopatologia e farmacologia do processo nociceptivo. A partir dos trabalhos desenvolvidos por Melzack e Wall em 1964¹⁷, pela identificação dos peptídeos opióides endógenos durante a década de 70¹⁸⁻²⁰ e após a descoberta dos receptores opióides na medula espinhal²¹, o conhecimento detalhado da anatomia, da farmacologia e da fisiologia da nocicepção permitiram a possibilidade de aplicação deste grupo farmacológico de drogas em dores de origem pós-operatória.

Tabela II - Distribuição Percentual da Qualidade de Analgesia em Escala Adjetiva (EA) e Numérica Verbal (ENV) nas Diversas Avaliações

Qualidade de analgesia (EA)	ENV	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	4ª Avaliação e sucessivas
Ausência de dor	0	8 (40%)	13 (65%)	19 (95%)	19 (95%)
Dor leve	1 a 2	7 (35%)	06 (30%)	-	-
Dor moderada	3 a 5	4 (20%)	-	-	-
Dor forte	6 a 8	1 (05%)	01 (05%)	01 (05%)	*
Dor insuportável	9 a 10	-	-	-	-
TOTAL	-	20	20	20	19

* 1 paciente eliminado do estudo

Tabela III - Distribuição dos Pacientes Segundo a Quantificação da Dor em Avaliações Sucessivas*

1	2ª Avaliação						2	3ª Avaliação						3	4ª Avaliação							
	A	L	M	F	I	T		A	L	M	F	I	T		A	L	M	F	I	T		
a	A	8	-	-	-	8	a	A	13	-	-	-	-	13	a	A	19	-	-	-	-	19
A	L	3	4	-	-	7	A	L	6	-	-	-	6	A	L	-	-	-	-	-	0	
V	M	2	2	-	-	4	V	M	-	-	-	-	0	V	M	-	-	-	-	-	0	
A	F	-	-	-	1	1	A	F	-	-	-	1	1	A	F	-	-	-	1	-	1	
L	I	-	-	-	-	-	L	I	-	-	-	-	0	L	I	-	-	-	-	-	-	
T	T	13	6	0	1	0	T	T	19	0	0	1	0	20	T	T	19	0	0	1	-	20

A - dor ausente, L - dor leve; M - dor moderada; F - dor forte; I - dor insuportável; • A localização dos pacientes na área à direita da linha luxuada significa piora da dor.; • A localização dos pacientes na área à esquerda da linha luxuada significa melhora da dor.; • A localização dos pacientes na linha luxuada significa avaliação inalterada da dor

Tabela IV - Proporção (%) de Respostas do Estado Evolutivo da Dor em Avaliações Sucessivas

Seqüência de Avaliação	Estado Evolutivo			
	Melhora	Inalterado	Piora	Total
1ª/2ª	35,0 b(1) A(2)	65,0 a B	0,0 a A	20
2ª/3ª	30,0 b A	70,0 a B	0,0 a A	20
3ª/4ª	0,0 a A	100,0 a B	0,0 a A	20

1) Letras minúsculas usadas na comparação das seqüências fixadas a resposta da melhora

2) Letras maiúsculas usadas na comparação das respostas dentro da seqüência

A via de administração utilizada neste estudo foi a transmucosa nasal, pouco empregada, mas que pela excepcional vascularização da área permite uma boa absorção e início de ação relativamente rápido, sem o efeito de primeira passagem hepática. Estas características anatômica e farmacocinética permitem uma excelente biodisponibilidade¹² e manutenção de níveis plasmáticos estáveis mesmo com a utilização de pequenas doses de manutenção²², apesar do baixo grau de lipossolubilidade da morfina. A utilização de concentrações variáveis permitiu a instilação de volumes pequenos e constantes; caso as concentrações fossem fixas, a variável volume poderia interferir com o local de absorção e, deste modo, evitaria a deglutição de um excesso no volume de medicamento. Este fato, certamente, contribuiu para que o medicamento fosse, em sua totalidade, absorvido somente pela mucosa nasal.

Dentro da diversidade de procedimentos cirúrgicos realizados, procurou-se agrupá-los quanto à intensidade de dor resultante de sua realização. Assim é, que embora diversos, estes procedimentos determinam geralmente intensidade de dor muito próximas. A exclusão de um paciente do grupo de estudo deveu-se à pobre resposta analgésica do esquema terapêutico proposto, e este fato, provavelmente, foi em

decorrência de uma elevada intensidade de dor causada pelo procedimento cirúrgico (ortopédico) e complicações observadas neste doente.

Em relação ao resultado da analgesia, é importante salientar que a presença de dor de intensidade leve ou moderada foi observada somente entre a primeira e a segunda avaliação, desaparecendo nas avaliações subsequentes. Tal resultado deve considerar a dose utilizada e a velocidade de absorção do medicamento para alcançar níveis plasmáticos adequados para a analgesia¹². As doses terapêuticas propostas devem ser cuidadosamente analisadas, pois a meia vida de eliminação ($T_{1/2}$) é significativamente mais longa em recém-nascidos do que em lactentes, crianças e adultos. A causa disto é atribuída ao índice de depuração mais lento, compatível com uma deficiência de conjugação hepática da morfina. Este fenômeno determina concentrações plasmáticas de opióides mais baixas nas crianças maiores e, consequentemente, maior necessidade relativa do medicamento²³. Com as administrações repetidas, especialmente após a terceira dose, possivelmente alcançou-se níveis plasmáticos efetivos para a analgesia.

A analgesia promovida pelo uso de morfina nasal mostrou-se de boa qualidade, prática na administração, embora

tenha apresentado certo grau de desconforto ao doente, como ardência local após a administração da droga, principalmente quando utilizada a concentração de 2%.

A náusea e o vômito provocados pela morfina são efeitos colaterais desagradáveis determinados pela estimulação direta da zona de deflagração dos quimiorreceptores na área postrema do bulbo, os quais regulam o reflexo do vômito. A alta incidência destes efeitos pode estar relacionada não somente a dose de medicamento administrada, mas também a eficaz absorção e, principalmente, a elevada biodisponibilidade. É sempre possível considerar a eventual participação da técnica anestésica na ocorrência destes efeitos indesejáveis.

Apesar de os opióides produzirem analgesia seletiva, sem alterar o estado de consciência²⁴, a sonolência observada em 4 pacientes reflete a depressão do sistema nervoso central (SNC). Este fato é determinado pelo aumento da sua concentração sangüínea devido aos menores índices de depuração juntamente com a maior penetração pela barreira hemato-liquórica ou maior sensibilidade do SNC²⁵.

A tolerabilidade pode ser considerada boa em razão da sensível melhora clínica observada em onze pacientes com a simples diminuição da dose utilizada, quando somente quatro pacientes necessitaram tratamento sintomático dos efeitos colaterais.

Por se tratar de um modo cômodo e indolor de administração de medicamentos, o método foi de total aceitabilidade pelas crianças.

Consideramos, deste modo, por todos os fatores mencionados ser esta uma via alternativa adequada de administração de opióide para o tratamento da dor pós-operatória que poderá ser utilizada em caso de dificuldade ou impossibilidade do emprego de outras vias. Contudo, serão necessários outros estudos para considerá-la uma via rotineira para analgesia pós-operatória com morfina.

RESUMEN

Lemonica L, Pereira SM, D'antonio MC, Richetti SMR, Morato ALA - Morfina Nasal: Evaluación de la Analgesia y de los Efectos Colaterales en el Tratamiento del Dolor Pós-Operatorio en Niños.

Justificativa y Objetivos - El dolor en el período pós-operatorio es una de las principales incomodidades de los enfermos, mas, frecuentemente no le es dada la importancia que merece, principalmente en pediatría. Los objetivos de este trabajo fueron verificar la analgesia pós-operatoria con el uso de morfina vía mucosa nasal como vía alternativa de administración de drogas y demostrar su aplicabilidad, su eficacia, su tolerabilidad y sus efectos colaterales.

Métodos - Fueron estudiados 20 pacientes, estado físico ASA I e II, con edades entre 3 y 13 años, sometidos en secuencia a diversos tipos de cirugías de pequeño y medio porte. La técnica de analgesia utilizada fue la administración de clorhidrato de morfina en solución acuosa en concentraciones variables de 2%, 1%, 0,5%, 0,25% y 0,125%, por vía trans-mucosa nasal. La dosis administrada en cada instilación fue de 0,1 mg.kg⁻¹ en intervalos de tres horas, por un período de 36 horas de pós-operatorio. Para la evaluación de la cualidad de la analgesia en los pacientes en fase de pre-verbalización, fue utilizada una escala de intensidad de dolor teniendo como

base la expresión facial y el llanto, en el sueño, en la actividad motora, en la sociabilidad y en la ingestión de alimentos. Evaluaciones padrones fueron realizadas en intervalos de tres horas. Para la evaluación de la tolerabilidad se utilizó una escala de cuatro graduaciones: 1) Buena; 2) Regular; 3) Mala y 4) Pésima.

Resultados - El resultado de la analgesia pós-operatória mostró ser bueno y seguro, principalmente a partir de la tercera evaluación (6 horas). La tolerabilidad del medicamento fue buena, aun cuando se haya observado la presencia de efectos colaterales, principalmente náusea y vômito.

Conclusiones - La aceptabilidad del método por los pacientes y parientes fue excelente. Se consideró ser la vía mucosa nasal, una alternativa adecuada para la administración de opióides, no obstante otros estudios sean necesarios para aceptarla como vía de rutina para analgesia pós-operatoria con morfina.

REFERÊNCIAS

10. Marks RM, Sachar EJ - Undertreatment of medical patients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med*, 1989;78:173-181.
11. Berde CB - Pediatric Postoperative Pain Management. *Pediatr Clin North Am*, 1989;36: 921-940.
12. Dilworth NM, McKellar A - Pain relief for the pediatric surgical patients. *J Pediatr Surg* 1987; 22:264-266.
13. Shannon M, Berde CB - Pharmacologic management of pain in children and adolescents, *Pediatr Clin of North Am*, 1989;36: 855-872.
14. Goodman LS, Gilman A - *The Pharmacological Bases of Therapeutics* 8th Ed, New York Pergamon Press, 1990; 485-521.
15. Striebel HW, Koenigs D, Kramer J - Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology*, 1992;77:281-285.
16. Finel G, Marcus M, De Boer AJ et al - An open label study of oral transmucosa fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*, 1991;45: 149-153.
17. Helmers JH, Noorduyn H, Van Peer L et al - Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth*, 1989;36:494-497.
18. Quraishi MS, Jones NS, Mason JTD - The nasal delivery of drugs. *Clin Otolaryngol*, 1997;22: 4:289-301.
19. Hermens WAJJ, Schusler-Van Hees MTIW, Merkus FWHM - The in vitro effect of morphine, fentanyl and sufentanil on ciliary beat frequency of human nasal epithelial tissue. *Acta Pharm Techno*, 1997;187;33:88-91.
20. Wilson JA, Kendall JM, Cornelius P - Intranasal diamorphine for paediatric analgesia: assessment of safety and efficacy. *J Accid Emerg Med*, 1997;14:70-72.
21. Skopp G, Ganssmann B, Coue EJ et al - Plasma concentration of heroin and morphine-related metabolites after intranasal and intramuscular administration. *J Anal Toxicol*, 1997;21:105-111.
22. Barrier G, Attia J, Mayer MN et al - Measurement of postoperative pain and narcotic administration in infants using a new clinical scoring system. *Intensive Care Med*, 1989;15: S37-39.
23. Bieri D, Reeve R, Champion G et al - The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*, 1990;41:139-150.
24. Goodman LA - On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics*, 1965;7: 247-254.
25. Goodman LA - Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Annals of Mathematical Statistics*, 1964;35:716-725.

17. Melzack R, Wall PD - Pain mechanisms: A new theory, 1965; 150:971-979.
18. Hughes J - Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonism. *Nature*, 1975;258:577-580.
19. Li C, Chung D - Isolation and structure of an untriakantopeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci*, 1979;73:1145-1148.
20. Goldstein A - Dynorphin (1-13) an extraordinary potent opioid peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979;76:6666-6670.
21. Pert CB, Snyder SH - Opiate receptor demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973;179: 1011-1014.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs - Alternative routes of drug administration advantages and disadvantages. *J Pediatr*, 1997;100:1:143-152.
23. Lynn AM, Slattery J - Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology*, 1987;66: 136-139.
24. Martin WR - Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev*, 1983; 35:283-323.
25. Prucell-Jones G, Dormon MB - The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia*, 1987;42: 1316-1320.