

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA
EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA E
PRILOCAÍNA) E/OU SOLUÇÃO ORAL DE GLICOSE A
25% EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DURANTE
INSTALAÇÃO DE CATETER CENTRAL DE INSERÇÃO
PERIFÉRICA**

JULIANA DE OLIVEIRA MARCATTO

Belo Horizonte

2010

JULIANA DE OLIVEIRA MARCATTO

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA
EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA E
PRILOCAÍNA) E/OU SOLUÇÃO ORAL DE GLICOSE A
25% EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS DURANTE A
INSTALAÇÃO DE CATETER CENTRAL DE INSERÇÃO
PERIFÉRICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carlos Tavares

Coorientador: Dr. Yerkes Pereira e Silva

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2010

M313a Marcatto, Juliana de Oliveira.
Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou solução oral de glicose a 25% em recém-nascidos pré-termos durante a instalação de cateter central ... [manuscrito]. / Juliana de Oliveira Marcatto. - - Belo Horizonte: 2010.
148f.: il.
Orientador: Eduardo Carlos Tavares.
Co-Orientador: Yerkes Pereira e Silva.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Analgesia. 2. Cateterismo Periférico. 3. Anestésicos Locais/administração & dosagem. 4. Anestésicos Locais/farmacologia. 5. Prematuro. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Tavares, Eduardo Carlos. II. Silva, Yerkes Pereira e. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WO 200

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
epg@medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JULIANA DE OLIVEIRA MARCATTO, nº de registro 2008652356. Às nove horas do dia vinte e três de junho de dois mil e dez, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA/PRILOCAÍNA) E/OU SOLUÇÃO ORAL DE GLICOSE A 25% EM RECÊM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DURANTE INSTALAÇÃO DE CATÉTER CENTRAL DE INSERÇÃO PERIFÉRICA", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Eduardo Carlos Tavares, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Eduardo Carlos Tavares/ Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Yerkes Pereira e Silva/Co-orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Profa. Sílvia Maria de Macedo Barbosa	Instituição: USP	Indicação: <u>aprovada</u>
Profa. Elysângela Dittz Duarte	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 23 de junho de 2010.

Prof. Eduardo Carlos Tavares/ Orientador [Assinatura]

Prof. Yerkes Pereira e Silva/Co-orientador [Assinatura]

Profa. Sílvia Maria de Macedo Barbosa [Assinatura]

Profa. Elysângela Dittz Duarte [Assinatura]

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador [Assinatura]

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do/Coordenador.

CONFERE COM O ORIGINAL

Prof. Joel Alves Lamounier
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina - UFMG




FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

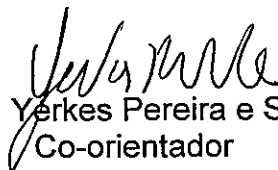
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eduardo Carlos Tavares, Yerkes Pereira e Silva, Sílvia Maria de Macedo Barbosa, Elysângela Ditz Duarte, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA/PRILOCAÍNA) E/OU SOLUÇÃO ORAL DE GLICOSE A 25% EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DURANTE INSTALAÇÃO DE CATETER CENTRAL DE INSERÇÃO PERIFÉRICA”** apresentada pela mestrandia **JULIANA DE OLIVEIRA MARCATTO**, para obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 23 de junho de 2010.


Prof. Eduardo Carlos Tavares
Orientador


Prof. Yerkes Pereira e Silva
Co-orientador


Prof. Sílvia Maria de Macedo Barbosa


Prof. Elysângela Ditz Duarte

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a. [Heloisa Maria Murgel Starling](#)

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Elizabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria:

Prof^a. Maria Aparecida Martins

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof. Joel Alves Lamounier

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
– Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área
de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

À DEUS por todas as demonstrações cotidianas de cuidado durante esta jornada. Por ter mostrado SUA face através das inúmeras presenças que contribuíram para a concretização desta etapa. Obrigada, SENHOR, porque seu amor me alcançou e debaixo da sua graça tudo se torna possível.

Ao meu orientador, Eduardo Carlos Tavares, por ter me acolhido desde a fase inicial deste projeto de maneira tão disponível. Obrigada pelo carinho, pela amizade e apoio durante este período.

Ao meu coorientador, Yerkes Pereira e Silva, por todas as oportunidades, pelo exemplo de seriedade, compromisso, dedicação, inteligência, mas, especialmente por ter se tornado um amigo tão querido. Todos os resultados deste trabalho só foram possíveis por que suas motivações, sua perseverança e sua paixão pela pesquisa me contagiaram de maneira irresistível.

À enfermeira Paula Vasconcelos, antes aprendiz e hoje enfermeira competente e exemplar, apoio incondicional diante de todas as dificuldades encontradas na prática clínica. Sem seu empenho a realização desta pesquisa não seria possível.

À enfermeira Claudirene Araújo Milagres, amiga de tantos anos, presente nos momentos mais importantes. Obrigada pelo companheirismo dos últimos dez anos, pelas palavras de motivação e pela participação de maneira tão disponível e competente neste trabalho.

A toda equipe das unidades neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital Júlia Kubitschek, médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem que participaram de maneira indireta desta pesquisa e tornaram sua realização possível.

À estatística Aleida pela competência e seriedade demonstradas durante a consultoria das análises deste trabalho.

À minha família por ser a maior demonstração do amor de Deus na minha vida. Esposo querido, sábio, honesto, presente de Deus. Amo-te para sempre! Filhas

maravilhosas com as quais aprendo todos os dias, fontes de refrigério da minha alma. Olhar aquelas carinhas me fez perseverar e lutar diante das dificuldades. Mãe e Myrtes, meus alicerces, meus exemplos, a maior parte do que sou é produto da dedicação e do amor incondicional de vocês.

“Eu te amo ó SENHOR, força minha. O SENHOR é a minha rocha,
a minha cidadela, o meu libertador; o meu DEUS, o meu rochedo
em quem me refugio; o meu escudo, a força da minha salvação, o
meu baluarte.”

Salmo 18

“Pesquisa é o processo de entrar em vielas para ver se elas são
becos sem saída ou atalhos para visualização de grandes
paisagens”

Marston Bates

RESUMO

Objetivo: comparar o uso da mistura eutética de anestésico local (EMLA[®]) e da solução oral de glicose a 25%, bem como o sinergismo entre as intervenções, no controle da dor em recém-nascidos pré-termo durante a instalação de cateter central de inserção periférica (PICC).

Método: ensaio clínico randomizado, controlado com triplo mascaramento. Foram estudados 30 recém-nascidos pré-termo (idade gestacional entre 28 a 36 semanas), internados nas unidades neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais ou do Hospital Júlia Kubitscheck da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, no período de fevereiro de 2009 a março de 2010. Os pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento: EMLA[®] associado à glicose 25% (n=9), EMLA[®] associado ao placebo (água bidestilada) (n=9) e glicose 25% associada ao placebo do EMLA[®] (n=12). Seis etapas distintas do procedimento foram consideradas, e a resposta dolorosa relacionado ao PICC foi avaliada utilizando a escala de dor neonatal (*Neonatal Infant Pain Scale*) NIPS, frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão arterial e choro.

Resultados: não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos considerando uma diferença de dois pontos no escore NIPS durante a punção periférica para instalação do cateter central. O mesmo foi observado em relação à frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio. Diferenças significativas nos escores de dor foram observadas independentemente da estratégia de tratamento utilizada quando os pacientes foram avaliados em momentos distintos do procedimento. Os tempos de punção e progressão do cateter tiveram escores significativamente mais altos quando comparados ao tempo basal. **Conclusão:** uma diferença de dois pontos ou mais na escala NIPS não foi identificada com o uso do creme EMLA[®], da glicose ou com a associação do EMLA[®] e glicose. Sendo assim, nenhuma das estratégias terapêuticas foi eficiente para reduzir a dor durante a instalação do PICC.

Palavras-chave: Cateter venoso central. Dor. Glicose oral. Lidocaína-prilocaína. Recém-nascido.

ABSTRACT

Objective: the aim of this study was to compare the use of eutetic mixture of local anesthetic (EMLA[®]) and oral glucose solution 25% or both for pain control in preterm neonates during installation of peripherally inserted central catheter (PICC). **Método:** triple-masked, randomized, controlled trial. Were studied thirty preterm neonates (gestational age between 28 to 36 weeks) admitted at the Neonatal Division of the Clinics Hospital of the Federal University of Minas Gerais, in Belo Horizonte, Brazil and Neonatal Division of Julia Kubitschek Hospital, from February 2009 to March 2010. The infants were randomized in three treatment groups: EMLA[®] plus glucose 25% (n=9); EMLA[®] plus placebo (bidestilated water) (n=9) and glucose 25% plus placebo cream (n=12). Six observational periods were considered during the procedure and pain-related responses to PICC were evaluated using the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS), heart rate, peripheral oxygen saturation of hemoglobin, arterial pressure and cry. **Results:** there was no significant statistical difference between the three groups considering the primary outcome (a difference of two points in the NIPS score), the same for heart rate, arterial pressure and peripheral oxygen saturation. Significant differences in pain scores were detected when the patients were evaluated in different observational periods. The puncture and progress periods had higher pain scores compared with basal period. **Conclusion:** a difference of two points or more in the NIPS score can not be identified by using EMLA[®] cream, glucose of both therapies together. Furthermore none of these treatments were efficient in reducing pain during PICC insertion.

Key words: Central venous catheter. Pain. Oral glucose. Lidocaine-prilocaine. Neonate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
BPSN	<i>Bernese Pain Scale Neonates</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DAN	<i>Douleur Aigue Du Nouveau-Né</i>
EDIN	<i>Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né</i>
EMLA	<i>Eutetic mixture of local anesthetic</i> <i>Mistura eutética de anestésico local</i>
FC	Frequência cardíaca
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FLACC	<i>Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability</i>
HR	<i>Heart rate</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> Associação Internacional para estudo da Dor
IG	Idade gestacional
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MET-HB	Metemoglobina
MET-HBA	Metemoglobinemia
NICUS	<i>Neonatal Intensive Care Units</i>
NFCS	<i>Neonatal Facing Coding System</i>
N-PASS	<i>Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale</i>
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
NIRS	<i>Near-infrared spectroscopy</i>

	Espectroscopia infra-vermelha
PA	Pressão arterial
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i> Cateter central de inserção periférica
SOG	Solução oral de glicose
SpO ₂	<i>Peripheral oxygen saturation of hemoglobin</i> Saturação da hemoglobina pelo oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VO ₂	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1	NOTA INICIAL.....	13
2	INTRODUÇÃO.....	16
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3.1	Artigos de revisão	
3.1.1	Uma revisão de literatura acerca da avaliação da dor no recém-nascido pré-termo: desafios futuros.....	23
3.1.2	Anestesia tópica em recém-nascidos pré-termo: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica.....	43
3.1.3	Uma revisão de literatura acerca dos benefícios e limitações da utilização da solução oral de glicose no tratamento da dor em neonatologia.....	66
4	OBJETIVOS.....	95
4.1	Objetivo geral.....	95
4.2	Objetivos específicos.....	95
5	PACIENTES E MÉTODO.....	97
5.1	Pacientes.....	97
5.1.1	Faixa etária.....	97.
5.1.2	Procedência dos pacientes.....	97
5.1.3	Critérios de inclusão.....	97
5.1.4	Critérios de exclusão.....	98

5.2 Método.....	99
5.2.1 Desenho do estudo.....	99
5.2.2 Randomização.....	99
5.2.3 Avaliação da dor e monitorização.....	100
5.2.4 Variáveis para análise.....	101
5.2.5 Aspectos éticos.....	102
5.2.6 Análise estatística.....	102
Referências.....	105
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	106
6.1 Artigo original.....	106
6.1.1 <i>Effectiveness of oral glucose and lidocaine-prilocaine cream for pain relief during peripherally inserted central catheter insertion in preterm neonates: a randomized triple-masked controlled study</i>	106
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	132
Referências.....	137
ANEXO E APÊNDICES.....	138

1 NOTA INICIAL

Formato de apresentação da dissertação

Esta dissertação foi elaborada conforme o modelo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, que permite a sua confecção no formato de artigos científicos a serem submetidos ou já submetidos a revistas da área de saúde. O objetivo principal deste formato é aumentar a divulgação e o alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Pós-Graduação na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Sendo assim, a estruturação do trabalho foi realizada da seguinte maneira:

- Introdução
- Revisão dos temas centrais envolvidos na pesquisa, apresentados sob a forma de três artigos de revisão:

- ✓ **Uma revisão de literatura acerca da avaliação da dor no recém nascido pré-termo: desafios futuros**

Submetido à Revista Mineira de Enfermagem em 14/05/09 e revisado em 14/04/10 com as sugestões dos relatores.

- ✓ **Anestesia tópica em recém-nascidos prematuros: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica**

Submetido à Revista Brasileira de Terapia Intensiva e aceito para publicação em 19 de fevereiro de 2010.

- ✓ **Uma revisão de literatura acerca dos benefícios e limitações da utilização da solução oral de glicose no tratamento da dor em neonatologia**

Submetido à Revista Brasileira de Terapia Intensiva e revisado com sugestões dos relatores em 05/03/10.

- Seção de objetivos
- Seção de metodologia
- Seção de resultados e de discussão, apresentada sob a forma de um artigo original

- ✓ ***Effectiveness of oral glucose and lidocaine-prilocaine cream for pain relief during peripherally inserted central catheter placement in preterm neonates: a randomized triple masked controlled study***

A ser submetido à revista Pain

- Seção de considerações finais
- Anexo e apêndices
 - ✓ Aprovação noS comitêS de ética
 - ✓ Termo de consentimento livre e esclarecido
 - ✓ Ficha de coleta de dados

- ✓ Ficha de avaliação da confiabilidade interavaliador

As referências estão listadas após cada seção, de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e após cada artigo, segundo as normas de publicação adotadas por cada periódico.

2 INTRODUÇÃO

O controle da dor no período neonatal tem sido um grande desafio para os profissionais de saúde envolvidos no cuidado deste grupo de pacientes, especialmente por que a qualificação e capacitação dos profissionais das diversas especialidades associados aos avanços tecnológicos resultaram em aumento da sobrevida e redução dos limites de viabilidade. Neste contexto, recém-nascidos pré-termos, antes considerados fora de possibilidades terapêuticas, estão sendo internados em unidades de terapia intensiva neonatais demandando maior número de intervenções, muitas delas dolorosas, para manutenção da estabilidade clínica (LAGO *et al.*, 2005).

Para que o tratamento das experiências dolorosas seja incorporado à prática clínica, é necessário que protocolos de avaliação da dor sejam estabelecidos em conjunto com os protocolos de tratamento. É impossível alcançar tratamento efetivo de uma condição clínica se esta não é devidamente avaliada. Portanto, existe uma interdependência entre avaliação e tratamento da dor, sendo este um dos principais obstáculos ao tratamento adequado de condições potencialmente dolorosas no período neonatal.

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP, 2001) define dor como sendo uma “experiência emocional desagradável relacionada à lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”. Esse conceito tem limitações na sua aplicabilidade em neonatologia, uma vez que o recém-nascido ainda não possui experiências prévias de intervenções dolorosas e não é capaz de descrevê-las, tornando a avaliação necessariamente indireta.

As estruturas neuroanatômicas e neuroquímicas necessárias à transmissão do estímulo algico estão completamente desenvolvidas entre a vigésima quarta e

vigésima oitava semana de idade gestacional (GRUNAU, 2002). No passado, o subtratamento da dor no período neonatal era justificado por argumentações impróprias tais como: imaturidade do sistema nervoso central, ausência de memória para a dor, deficiência de mielinização das fibras nervosas e pelo risco aumentado de depressão respiratória e dependência química de opióides (VALMAM; PESRSON, 1980). Atualmente já não existem dúvidas quanto à capacidade do recém-nascido de conduzir o estímulo algico, e é sabido que além de ser capaz de conduzi-lo, as vias descendentes inibitórias estão imaturas, resultando em experiências de dor mais intensas quando comparados às crianças maiores ou adultos (BIJLANI; RIZVI; WADHWA;, 1988). Além disso, a mielinização incompleta e a lentidão na transmissão do impulso são compensadas pela menor distância que o impulso algico deve percorrer no recém-nascido (ANAND; CARR, 1989). Os questionamentos recentes são relativos à capacidade de interpretação cortical da experiência dolorosa.

É necessário que um avaliador devidamente treinado seja capaz de detectar os sinais indiretos da experiência dolorosa e transformar esses dados em números que possam traduzir a intensidade da dor. No período neonatal, a dor é inferida a partir de alterações fisiológicas e comportamentais, uma vez que o auto-relato não pode ser aplicado. As alterações fisiológicas utilizadas na avaliação da experiência dolorosa são variações de frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão arterial, pressão transcutânea de oxigênio e de dióxido de carbono, tônus vagal e concentrações plasmáticas de hormônios contrarreguladores como o cortisol e as catecolaminas (McGRATH, 1987). Esses parâmetros podem estar alterados em decorrência de outras condições clínicas, não sendo, portanto, específicos para a avaliação da experiência dolorosa se utilizados de maneira isolada (MORISON *et al.*, 2001). Dentre as alterações comportamentais estão a mímica facial, o padrão motor e a vocalização (choro). Esses instrumentos são mais específicos, sensíveis e úteis na avaliação da dor, sendo recomendada sua associação com as alterações fisiológicas (CRAIG *et al.*, 1993).

Vários instrumentos foram validados para avaliação da experiência dolorosa neste grupo etário, não sendo nenhum deles superior ou recomendado como “padrão ouro” na prática clínica (DUHN; MEDVES, 2004; FRANK; GREENBERG; STEVENS, 2000). As escalas de avaliação da dor no período neonatal contemplam as alterações fisiológicas e comportamentais que se seguem a um estímulo nociceptivo, geralmente de maneira associada, com o objetivo de fornecer dados mais precisos e apurados na decodificação da experiência dolorosa. Como a avaliação é necessariamente indireta, a equipe responsável pelas aferições deve estar treinada na utilização de tais escalas e sua implementação deve ser viável, considerando a realidade de cada unidade, especialmente no que se refere à disponibilidade de recursos tecnológicos e humanos.

A limitação da avaliação indireta da experiência dolorosa nos neonatos se expressa especialmente nos recém-nascidos pré-termo, uma vez que a ausência de alterações motoras, de mímica facial ou de vocalização pode estar relacionada à imaturidade e hipotonia muscular própria desses pacientes, e não necessariamente à ausência de dor. Sendo assim, instrumentos de avaliação direta da interpretação cortical da experiência dolorosa vêm sendo propostos, em especial a aplicação da espectroscopia infravermelha (GRATTON *et al.*, 2005; SLATER *et al.*, 2006). Trata-se de uma técnica utilizada para medir o fluxo sanguíneo e a oxigenação tissular cortical no momento do estímulo nociceptivo. Presume-se que o aumento da oxigenação tissular e do fluxo sanguíneo local esteja ocorrendo em decorrência de aumento na atividade neuronal induzida pelo estímulo doloroso. Sendo assim, mesmo que o recém-nascido não apresente alterações motoras, a condução e interpretação cortical podem ser evidenciadas. O impacto dessa técnica na prática pode resultar em definição de estratégias terapêuticas mais adequadas à intensidade da dor durante diferentes procedimentos e na menor ocorrência do subtratamento, o que minimizaria os danos imediatos e tardios da dor não tratada.

É bem descrita na literatura a necessidade de ações que promovam controle da dor no período neonatal. Nos procedimentos que causam dor intensa, a maior parte das unidades aplica estratégias de analgesia. Entretanto, os procedimentos que causam dor leve a moderada são quantitativamente superiores nas unidades neonatais e demandam intervenções adequadas à intensidade da dor que promovem. Na prática clínica o que se observa é a execução de tais procedimentos sem que considerações acerca de recursos analgésicos sejam feitas. A utilização da analgesia tópica e da solução oral de glicose em procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada são estratégias de controle que deveriam ser considerados.

A analgesia tópica com uso de anestésicos locais é utilizada especialmente no tratamento da dor aguda durante procedimentos eletivos, tendo como principal vantagem o efeito local, sem repercussões sistêmicas e como desvantagem a necessidade de contato com a pele por um período prévio para que ocorra absorção. Sendo assim, esse recurso não pode ser utilizado em situações de urgência (LEHR; TADDIO, 2007). Atualmente um dos analgésicos tópicos utilizados na prática clínica em neonatologia e investigado pela comunidade científica como recurso terapêutico é a mistura eutética de lidocaína e prilocaína, EMLA[®]. Trata-se de uma mistura eutética de anestésico local a 5% (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) comercializado na forma de creme, que tem seu uso recomendado, de acordo com o fabricante, para tratamento da dor em crianças acima de três meses de vida e em adultos quando submetidos a procedimentos que demandam ruptura da integridade da pele, como tratamento único ou adjuvante. A principal contraindicação em neonatologia é o risco aumentado para desenvolvimento de metahemoglobinemia especialmente em recém-nascidos pré-termo. Entretanto, alguns estudos demonstram que a aplicação de dose única é segura em recém-nascidos com idade gestacional superior a 26 semanas (TADDIO *et al.*, 1998).

A utilização da solução oral de glicose no controle da dor no período neonatal é bem descrita na literatura, apesar de não haver consenso acerca da dose e da concentração a ser utilizada (STEVENS; YAMANDA; OHLSSON, 2004). O mecanismo de ação também não está completamente definido, mas, acredita-se que seja mediado pela liberação de endorfinas (BARR *et al.*, 1999; GIBBINS; STEVENS, 2001). A indução de tolerância após administrações consecutivas é outro ponto que vem sendo investigado, porém, os resultados ainda são inconclusivos (ERIKSSON; FINNSTRON, 2004).

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da solução oral de glicose e do anestésico tópico EMLA[®] no tratamento da dor aguda em recém-nascidos pré-termo submetidos a instalação de cateter central percutâneo. Trata-se de um procedimento frequentemente realizado nas unidades de terapia intensiva neonatais, sendo normalmente considerado na prática clínica como procedimento que resulta em dor de intensidade leve a moderada (LEMYRE *et al.*, 2007). Geralmente o profissional responsável pela execução da instalação do cateter central percutâneo é o enfermeiro e esta se dá normalmente durante a primeira semana de vida do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

ANAND, K.J.S.; CARR, D.B. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. Washington: **Pediatr Clin Nort Am**, v. 36, p. 795-882, 1989.

BARR, R.G. *et al.* The response of crying newborns to sucrose: is it a sweetness effect? New York: **Physiol Behav**, v. 66, p. 409-17, 1999.

BIJLANI, V; RIZVI, T.A; WADHWA, S. Development of spinal substrate for nociception in man. United States: **NIDA Res Monogr**, v. 87, p. 167-79, 1988.

CRAIG, K.D. *et al.* Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. Amsterdam: **Pain**, v. 52, p. 287-99, 1993.

DUHN, L.J.; MEDVES, J.M. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. Philadelphia: **Adv Neonatal Care**, v. 4, p. 126-40, 2004.

ERIKSSON, M.; FINNSTROM, O. Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain relief? Sweden: **Acta Paediatr**, v. 93, p. 246-9, 2004.

FRANK, L.S.; GEENBERG,C.S.; STEVENS,B. Pain assesment in infants and children. Washington: **Pediatr Clin Nort Am**, v. 47, n. 3, p. 487-512, 2000.

GIBBINS, S.; STEVENS, B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. Canada: **Pain Res Menag**, v. 6, p. 21-8, 2001.

GRATTON, E. *et al.* A measurement of brain activity by near-infrared light. Bellingham: **J Biomed Opt**, v.10, p.11008, 2005.

GRUNAU, R. Early pain in preterm infants: a model of long-term effects. Philadelphia: **Clin Perinatol**, v. 29, p. 373-94, 2002.

International Association for Study of Pain, Task Force on Taxonomy. Announcement: Modification of pain definition. Seattle: IASP Newsletter, v. 2, p. 2, 2001.

LAGO, P. *et al.* The pain study group of the Italian society of neonatology. Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy. London: **Pediatr Anesth**, v. 15, p. 925-31, 2005.

LEHR, V.T.; TADDIO, A. Topical anesthesia in neonates: Clinical practices and pratical considerations. United States: **Semin Perinatol**, v. 31, n. 5, p. 323-9, 2007.

LEMYRE, B. *et al.* How effective is tetracaine 4% gel, before a peripherally inserted central catheter, in reducing procedural pain in infants: a randomized double-blind placebo controlled trial. London: **BMC Pediatr**, v. 8, n. 7, p. 7, 2007.

MORISON, S.J. *et al.* Relationships between behavioral and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm infants. Hagerstown: **Clin J Pain**, v. 17, n. 4, p. 350-8, 2001.

McGRATH, P.A. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. Amsterdam: **Pain**, v. 31, n. 2, p. 147-76, 1987.

SLATER, R. *et al.* Cortical pain responses in human infants. Amsterdam: **Pain**, v. 123, n. 3, p. 322, 2006.

STEVENS, B.; YAMANDA, J.; OHLSSON, A. Sucrose for analgesia in newborn undergoing painful procedures. United States: **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, CD001069, 2004.

TADDIO, A. *et al.* A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. Evanstons: **Paediatrics**, v. 101, n. 2, p. E1, 1998.

VALMAM, H.B.; PEARSON, J.F. What the fetus feels. London: **Br Med J**, v. 280, n. 6209, p. 233- 4, 1980.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Artigos de revisão

3.1.1 Uma revisão da literatura acerca da avaliação da dor no recém-nascido pré-termo: desafios futuros

Uma revisão da literatura acerca da avaliação da dor no recém nascido prematuro: desafios futuros

Juliana de Oliveira Marcatto^{1,2}

Eduardo Carlos Tavares^{1,4}

Yerkes Pereira e Silva^{1,3}

¹Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

²Departamento de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Belo Horizonte, Minas Gerais.

³Departamento de Anestesia do Hospital LifeCenter, Belo Horizonte, Minas Gerais.

⁴Universidade FUMEC, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Resumo

Objetivo: analisar as estratégias utilizadas na avaliação da experiência dolorosa no período neonatal apontando as limitações dos métodos indiretos de avaliação e apontar as perspectivas futuras.

Método: revisão narrativa da literatura em base de dados indexadas MEDLINE (PubMed) e SciELO. Foram revisados artigos originais, meta-análises e revisões publicadas no período de 1931 a 2009 que apresentavam relação com o tema abordado. Foram pesquisados estudos divulgados em língua inglesa e portuguesa sendo utilizados os seguintes descritores: dor, neonato e avaliação da dor.

Síntese: não existem divergências na atualidade em relação à capacidade neuroendócrina e neuroanatômica de transmissão do impulso nociceptivo no recém-nascido pré-termo. Os questionamentos atuais discutem a capacidade ou não de interpretação da nocicepção. No recém-nascido, a avaliação da dor é necessariamente indireta e inferida a partir de escalas previamente validadas que contemplam parâmetros fisiológicos e comportamentais que se alteram em vigência de dor.

Conclusão: a possibilidade de um método direto de avaliação da experiência dolorosa pode fornecer dados mais precisos em relação à interpretação cortical do estímulo nociceptivo assim como apontar quais os métodos indiretos que seriam mais apropriados para avaliação da dor em cada situação clínica.

Palavras chave: avaliação da dor, dor, recém-nascido

Abstract

Objective: the objective of this review is to analyze the strategies more used to assess pain experience in the neonatal period, highlighting the limitations of the indirect assessment methods and to highlight the future perspectives.

Method: narrative review of the literature using the indexed sources: MEDLINE (PubMed) and SciELO data bank's. Original studies, meta-analysis and reviews published between 1931 and 2009 were considered in this review since they were related to the subject studied. Papers publish in English and Portuguese were included using the descriptors: pain, neonate and pain assessment.

Synthesis: at the present time, there are no divergences concerning the neuroendocrine and neuroanatomical ability of transmission of the nociceptive impulse in the preterm neonate. The questions now are about the ability or not of interpretation the nociception. Pain assessment in neonates is essentially indirect and given from scales previously validated that contemplate physiological and behavioral indicators that could change during pain stimulus.

Conclusion: the possibility of a direct method of pain assessment could give more accurate data in relation to cortical interpretation of the nociceptive stimulus as could point out which indirect methods would be more appropriate for pain assessment in each clinical situation.

Key words: pain assessment, pain, neonate.

Resumen

Objetivo: analizar las estrategias más utilizadas en el proceso de evaluación de la experiencia dolorosa en el período neonatal apuntando a los límites de los métodos indirectos de evaluación y apuntar las perspectivas futuras.

Método: revisión de la literatura indexada por MEDLINE (PubMed) y SciELO. Fueron revisados artículos originales, meta-análisis y revisiones publicadas en el período de 1931 a 2009 que tenían alguna relación con el tema. Fueron pesquisados estudios divulgados en inglés y portugués que contenían los siguientes descriptores: dolor, neonato y evaluación del dolor.

Síntesis: en la actualidad no existen divergencias en relación a la capacidad neuroendócrina y neuroanatómica de transmisión del impulso nociceptivo en el recién nacido prematuro. Los cuestionamientos actuales discuten la capacidad de interpretación de la nocicepción. La evaluación del dolor en el recién nacido es necesariamente indirecta y inferida a partir de escalas previamente validadas que contemplan parámetros fisiológicos y comportamentales que se alteran por la presencia del dolor.

Conclusion: la posibilidad de un método directo de evaluación de la experiencia dolorosa puede fornecer datos más precisos en relación a la interpretación cortical del estímulo nociceptivo bien como apuntar a los métodos indirectos más apropiados de evaluación para cada situación clínica.

Palabras clave: evaluación del dolor, dolor, recién nacido.

Introdução

Existe ainda hoje grande dificuldade de assimilação e implementação na prática clínica dos instrumentos de avaliação da dor no período neonatal, especialmente quando se trata de avaliar a dor do recém-nascido pré-termo.

O primeiro obstáculo decorre da impossibilidade de aplicação do conceito de dor nesse grupo etário. A dor foi definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) como sendo uma “experiência emocional desagradável, relacionada à lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”¹. O recém-nascido ainda não tem experiências nociceptivas prévias, salvo as possíveis experiências intra-útero.

O segundo obstáculo advém da falta de verbalização dos recém-nascidos, o que faz com que a avaliação da dor no período neonatal seja necessariamente indireta, diferentemente de crianças em outras faixas etárias e dos adultos, que são capazes de verbalizar a experiência dolorosa, podendo então lançar mão do padrão-ouro entre os métodos de avaliação da dor, que é o auto-relato. Desse modo, é necessário que um avaliador treinado, utilizando estratégias específicas, seja capaz de inferir a experiência dolorosa do recém-nascido para, a partir de então, promover o tratamento adequado. As equipes que lidam com recém-nascidos pré-termo devem ser treinadas e habilitadas a identificar os sinais clínicos relacionados à dor, aplicando os métodos de avaliação disponíveis (fisiológicos e comportamentais) e estabelecer a estratégia terapêutica mais adequada.

Em relação à dor neonatal, existe absoluta interdependência entre a avaliação e o tratamento. É impossível tratar uma condição clínica desconhecida e somente a partir de avaliação precisa é possível estabelecer o tratamento mais adequado. Recentemente, os trabalhos demonstrando a neurotoxicidade de drogas e as lesões por elas causadas na arquitetura cerebral final, principalmente quando usadas na ausência de estímulos dolorosos, corroboram a idéia de que um ajuste fino entre estímulo doloroso e tratamento deva ocorrer^{2,3,4}. Torna-se então de grande importância a relação avaliação/tratamento para que esse ajuste fino seja feito. Caso contrário, práticas empíricas de abordagem da dor acabam levando a um subtratamento e, logo, às repercussões muitas vezes desastrosas da dor não tratada no período neonatal.

O terceiro obstáculo está relacionado à dificuldade de se aplicar o conceito de multidisciplinaridade. É necessário que toda a equipe das unidades neonatais esteja envolvida no controle da dor. Práticas isoladas não trazem repercussão e o esforço de todos é fundamental para o sucesso da proposta, que envolve conhecimento técnico-científico, sensibilidade e mudança de comportamento.

O presente estudo tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre as estratégias utilizadas na avaliação da experiência dolorosa em recém-nascidos pré-termo, fazendo apontamentos em relação aos benefícios e limitações dos métodos indiretos bem como discutir as novas perspectivas em relação aos métodos diretos de avaliação da interpretação cortical da dor.

Método

Revisão narrativa da literatura baseada em busca nos bancos de dados: MEDLINE (PubMed) e SciELO. Foram selecionados para essa revisão 38 artigos entre estudos originais, meta-análises e revisões publicadas no período de 1931 a 2009 que apresentavam relação com o tema abordado. Foram pesquisados estudos divulgados em língua inglesa e portuguesa sendo utilizados os seguintes descritores: avaliação da dor, dor e recém-nascido.

Anatomia e fisiologia da percepção da dor neonatal

A transmissão da dor dos receptores sensitivos cutâneos para as regiões sensitivas do córtex ocorre desde o período neonatal, diferentemente do que se acreditava há algumas décadas, o que respondia em parte, pelo subtratamento da dor em recém-nascidos. A quantidade de terminações nervosas nociceptivas na pele dos recém-nascidos é similar ou maior que na pele dos adultos, o que faz com que esses pacientes tenham ainda mais capacidade de percepção do evento doloroso⁵. Receptores sensitivos cutâneos estão presentes na região perioral do feto humano por volta da sétima semana de idade gestacional. Eles se espalham pela face, palma das mãos e planta dos pés por volta da 11^a semana; para as partes proximais dos braços e pernas na 15^a semana e para todas as superfícies cutâneas e mucosas por volta da 20^a semana^{6,7}.

Estudos usando microscopia eletrônica e métodos imunocitoquímicos mostraram o desenvolvimento de vários tipos de células no corno dorsal da medula espinhal a partir da 13^a semana de idade gestacional, estando sua formação completa por volta da 30^a semana⁸. Acreditava-se que a deficiência de mielinização das fibras nervosas e a imaturidade do sistema nervoso central faziam com que recém-nascidos pré-termo e até mesmo os a termo não fossem capazes de perceber o estímulo doloroso. Na verdade, a mielinização pobre ou incompleta faz com que o estímulo seja transmitido de maneira lentificada, o que no recém-nascido é compensado pelas curtas distâncias que o impulso doloroso tem que percorrer devido à superfície corporal ser menor que a do adulto⁹. Além disso, a mielinização dos feixes nervosos completa seu desenvolvimento durante o segundo e terceiro trimestres de gestação¹⁰. Na verdade, no recém-nascido pré-termo as fibras descendentes inibitórias é que estão imaturas, o que pode levar à falta de capacidade de modulação da dor nesses pacientes, e resultar no comprometimento do processo de atenuação da dor.

Em relação à interpretação da dor, recém-nascidos pré-termo têm capacidades cognitivas, de associação e coordenação em resposta a estímulos visuais e auditivos, o que leva a crer que a função cortical já poderia estar estruturada nesse grupo de pacientes^{11,12}. Sendo assim, recém-nascidos pré-termo apresentariam os componentes anatômicos e funcionais necessários à transmissão/ interpretação do estímulo doloroso¹³.

Assim, uma importante dúvida que na atualidade se torna mais pertinente está na capacidade de interpretação cortical do estímulo nociceptivo, ou seja, na percepção e compreensão desse estímulo nociceptivo como “dor” por recém-nascidos pré-termo. Qual seria precisamente o significado desse estímulo nociceptivo para o recém-nascido incluindo os pré-termo?

A avaliação da dor em pacientes na fase pré-verbal, especialmente em recém-nascidos, normalmente pode ser feita a partir de alterações fisiológicas e comportamentais. Algumas dessas respostas, inicialmente, não demandam envolvimento do córtex cerebral. Muitas se traduzem por reflexos mediados pela medula espinhal e pelo tronco cerebral, o que significa que tais alterações (medidas de maneira indireta) detectam muitas vezes o estímulo nociceptivo, não necessariamente a percepção da dor¹⁴. Na verdade, é o córtex que faz a mediação da percepção da dor e,

durante o desenvolvimento humano sabe-se que as conexões neuronais corticais são formadas mais tardiamente na gestação¹⁵. É razoável deduzir que talvez recém-nascidos pré-termo poderiam apresentar alguma inabilidade em interpretar o estímulo nociceptivo, em decorrência de uma estrutura mais primitiva do cérebro, onde, apesar das vias sensoriais estarem anatomicamente preparadas, elas poderiam não possuir conexões sinápticas maduras, o que resultaria a impossibilidade de ativação funcional dessas vias. Assim, a avaliação da percepção/interpretação da dor no recém-nascido continua um desafio.

Alterações fisiológicas e comportamentais associadas à dor neonatal

Para que o tratamento da dor no período neonatal seja adequado, é necessário treinamento na aplicação dos métodos indiretos de avaliação disponíveis (fisiológicos e comportamentais), uma vez que os recém-nascidos não podem verbalizar a dor que sentem.

Os indicadores fisiológicos incluem alterações de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão transcutânea de oxigênio e de dióxido de carbono, tônus vagal e concentrações plasmáticas de hormônios contrarreguladores como o cortisol e as catecolaminas. Esses indicadores são úteis, mas pouco específicos quando avaliados de maneira isolada, uma vez que tais alterações podem estar presentes em decorrência de condições clínicas diferentes da dor tais como fome, choro, desconforto ou alterações causadas pela doença de base (choque, doenças pulmonares, etc.). Além disso, existe um processo de acomodação que ocorre na dor crônica (ou, dor persistente no recém-nascido), o que faz com que as alterações fisiológicas não sejam perceptíveis senão frente à dor aguda¹⁶.

Neste contexto, é de grande utilidade a definição de dor crônica para o período neonatal, uma vez que a definição existente para outras faixas etárias não se aplica a essa população¹⁷. Em vigência de situações nas quais componentes que levam à dor crônica estejam atuando, os métodos fisiológicos não são indicados para essa avaliação. Mesmo os métodos comportamentais precisariam ser validados em situações nas quais o processo envolvido fosse de dor crônica. Um exemplo clássico da prática clínica seria o recém-nascido pré-termo submetido à ventilação mecânica por vários dias. Nessa

situação, existiria um processo nociceptivo ocorrendo? Seria uma dor crônica? Caso existisse, qual seria o método ideal para sua avaliação? Muitos questionamentos justificam mais vigilância e, paralelamente, mais estudos quanto à dor crônica (ou persistente) neonatal. Da mesma forma, conceitos como hiperalgesia (que pode ser causada pelos estímulos dolorosos repetidos durante o período neonatal) e o fenômeno da alodínia precisam ser mais bem estudados para que possam ser identificados de maneira adequada.

Os indicadores comportamentais incluem alterações na mímica facial, alterações motoras e a vocalização (choro). Apesar de ser descrito como um método mais específico e sensível na decodificação da experiência dolorosa em recém-nascidos, algumas alterações podem não estar presentes, mesmo em vigência de um estímulo sabidamente doloroso. Uma explicação para a ausência de algumas alterações comportamentais pode ser a imaturidade neurológica na organização das respostas (recém-nascidos pré-termo extremos) ou uso de medicamentos que também atenuam ou mesmo impeçam as alterações motoras secundárias aos estímulos (bloqueadores neuromusculares)¹⁸.

O choro é a vocalização da experiência dolorosa em pacientes na fase pré-verbal. Porém, como se trata de uma manifestação também inespecífica, não pode ser interpretado como sinônimo de dor, apesar de alguns estudos demonstrarem que o choro decorrente da dor tem características de timbre, periodicidade e padrão específicos¹⁹.

Escalas de avaliação da dor

O controle da dor nas unidades de terapia intensiva neonatais constitui uma demanda urgente para que seja possível minimizar os danos físicos, emocionais e psicológicos imediatos e tardios em recém-nascidos submetidos a estímulos dolorosos. Estimativas sugerem que um recém-nascido pré-termo internado em uma unidade de terapia intensiva neonatal seja submetido a cerca de dois a 14 procedimentos invasivos dolorosos por dia, podendo chegar a 50 intervenções naqueles pacientes mais graves e pré-termo extremos²⁰. Para que o controle da dor seja alcançado, é imprescindível que estratégias bem definidas de avaliação sejam instituídas e adequadas à realidade de cada unidade.

Existem atualmente muitas escalas de avaliação da dor em neonatologia, não existindo nenhum deles definido como superior ou “padrão ouro” na prática clínica²¹. As escalas disponíveis para avaliação da dor são, na grande maioria das vezes, aferidas em relação à sua validade, ou seja, à capacidade de interpretar o fenômeno doloroso como dor e não como outro aspecto (fome, por exemplo). Além disso, os resultados devem ser confiáveis, isto é, condizentes com a situação e devem ter ainda aplicabilidade clínica. Além disso, sendo a dor conceitualmente multidimensional, medir a intensidade (quantidade) da dor é também avaliar apenas um dos lados do problema. Isso implica considerar a avaliação da experiência dolorosa através da sua inserção no contexto global, uma vez que vários outros aspectos podem interferir na intensidade da resposta ao estímulo doloroso, tais como diferenças genéticas na quantidade e distribuição do nociceptores, características comportamentais individuais, condições ambientais (ruídos e luminosidade), condições clínicas e de comportamento nos momentos que antecedem a intervenção (sono *versus* vigília)²².

As escalas de avaliação da dor no período neonatal contemplam as alterações fisiológicas e comportamentais que se seguem a um estímulo nociceptivo, geralmente de maneira associada, com o objetivo de fornecer dados mais precisos e apurados na decodificação da experiência dolorosa. Algumas delas levam em conta o estado de alerta e ainda a idade gestacional dos recém-nascidos, exatamente contemplando os pré-termo extremo e suas dificuldades em expressar a dor. Como a avaliação é necessariamente indireta, a equipe responsável pelas aferições deve ser capacitada na utilização de tais escalas e a implementação deve ser, além disso, viável considerando a realidade de cada unidade, especialmente no que se refere à disponibilidade de recursos tecnológicos e humanos. As escalas de avaliação da dor mais utilizadas em neonatologia estão listadas no Quadro 1²³⁻³².

Quadro 1: Escalas de avaliação da dor no período neonatal

Escala	Indicadores fisiológicos	Indicadores comportamentais	Idade gestacional	Escore ajustado para idade gestacional	Natureza da dor
PIPP^{23,24}: <i>Premature Infant Pain Profile</i>	Frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio.	Sulco naso-labial aprofundado, fenda palpebral estreitada, tremor queixo.	28-40 semanas.	Sim.	Procedimentos dolorosos e pós-operatório.
CRIS²⁵: <i>Crying, requires for saturation above 95%, increased vital signs, expression e sleeplessness</i>	Frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio.	Choro, expressão facial, padrão de sono.	32-36 semanas.	Não.	Pós-operatório.
NIPS²⁶: <i>Neonatal Infant Pain Scale</i>	Padrão respiratório.	Expressão facial, choro, movimentação de braços e pernas, estado de alerta.	Recém-nascidos pré-termos e a termo.	Não.	Procedimentos dolorosos.
NFCS^{27,28}: <i>Neonatal Facing Coding System</i>	Nenhum.	Movimentação da musculatura da face.	Recém-nascidos prematuros, a termo e lactentes até quatro meses de vida.	Não.	Procedimentos dolorosos.

N-PASS²⁹: <i>Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale</i>	Frequência cardíaca, respiratória, saturação Da hemoglobina pelo oxigênio e pressão arterial.	Choro, irritabilidade, estado comportamental e tônus de extremidades.	Recém-nascidos e lactentes de 0-100 dias de vida.	Sim.	Dor aguda e avalia também a sedação.
EDIN³⁰: <i>Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né</i>	Nenhum.	Atividade facial, movimentos corporais, qualidade do sono, qualidade do contato com enfermeiras, consolação.	25-36 semanas.	Não.	Dor prolongada, persistente..
BPSN^{31,32}: <i>Bernese Pain Scale for Neonates</i>	Frequência cardíaca, respiratória, saturação da hemoglobina pelo oxigênio e pressão arterial.	Expressão facial, postura corporal, movimentação e vigília.	Recém-nascidos pré-termo e a termo.	Não.	Dor aguda.
FLACC³³: <i>Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability</i>	Nenhum.	Expressão facial, movimentação das pernas, atividade, choro, consolação.	Pacientes em fase pré-verbal.	Não.	Procedimentos dolorosos.

Limitações dos métodos clássicos de avaliação da dor

Existem algumas considerações importantes a serem feitas acerca dos métodos tradicionais de avaliação da dor no período neonatal. A maior parte das escalas foi desenvolvida para avaliação da dor aguda e, uma vez que a maioria delas contempla parâmetros fisiológicos, a sucessão de intervenções minimizaria essa resposta fisiológica, resultando em menor pontuação na escala. Entretanto, tal fato não significa que o recém-nascido tenha sentido menos dor, mas sim, reafirma o fenômeno de acomodação, citado anteriormente, da resposta fisiológica a tais estímulos. Além disso, a grande dificuldade em se definir dor crônica no recém-nascido faz com que seja também difícil a avaliação da dor nessas situações, apesar das tentativas de validação de escalas para situações onde um componente de dor persistente possa estar atuando.

Considerando-se as escalas de avaliação da dor neonatal, os dados quantitativos obtidos com o componente comportamental dessas escalas também são alcançados indiretamente, ou seja, a partir da observação da atividade motora, da mímica facial e do tônus. Porém, não se pode afirmar com certeza, que após um estímulo nociceptivo, se um recém-nascido pré-termo não apresentar resposta motora, de fato ele não tenha sentido dor³⁴. A habilidade de um recém-nascido produzir alterações motoras em resposta a um estímulo nociceptivo depende da ativação de neurônios motores de maneira suficientemente coordenada para produzir contrações visíveis capazes de alterar a mímica facial, por exemplo. Esse evento depende de interações complexas na medula e no encéfalo. Sendo assim, recém-nascidos que não apresentaram alterações de mímica facial podem ter processado a dor em altas intensidades em nível cortical, contudo, sem uma organização comportamental na sua demonstração³⁵. Não se sabe ao certo qual foi a intensidade do estímulo nociceptivo no nível cortical, mas ele possivelmente existiu, mesmo sem a observação evidente de uma resposta organizada.

Sabe-se que se a dor não for devidamente avaliada, o resultado final pode ser o subtratamento, com conseqüente exposição a todas as complicações advindas de sucessivos estímulos dolorosos.

Recentemente, tem-se considerado a possibilidade de avaliar a dor de “maneira direta”, medindo sua interpretação cortical por meio da espectroscopia infravermelha (NIRS – *Near-Infrared Spectroscopy*)³⁶. O principal objetivo deste método é quantificar a dor que é processada no córtex de recém-nascidos pré-termos, uma vez que a

avaliação com métodos indiretos nessa população seria mais imprecisa se comparada com a mesma avaliação em recém-nascidos a termo e crianças maiores. Trata-se de uma técnica utilizada para medir o fluxo sanguíneo e a oxigenação tissular no momento do estímulo nociceptivo. Presume-se que o aumento da oxigenação tissular e do fluxo sanguíneo local esteja ocorrendo em decorrência de aumento na atividade neural induzida pelo estímulo doloroso^{37,38,39}. Slater *et al.*⁴⁰ demonstraram que recém-nascidos pré-termo com 25 semanas de idade gestacional apresentam alterações hemodinâmicas corticais após serem submetidos à punção de calcânhar. A diferenciação das alterações corticais produzidas durante estímulos dolorosos e aqueles não dolorosos, tais como a estimulação tátil, tem também sido confirmada⁴¹.

Nesse contexto, a avaliação do resultado do estímulo doloroso no nível cortical poderia ainda ser realizada em situações e em idades gestacionais diferentes. A informação nociceptiva é transmitida ao córtex do recém-nascido pré-termo, mas a ativação de uma resposta motora reflexa depende do desenvolvimento de conexões neuronais que ocorrem com a progressão da idade gestacional e da modulação, que varia de acordo inclusive com o estado de consciência (recém-nascidos acordados têm resposta cortical exacerbada quando comparados àqueles em repouso) no momento do estímulo^{40,41,42}.

A atuação da equipe multidisciplinar

Para que seja possível planejar ações direcionadas ao controle da dor nas unidades neonatais, é necessário que a equipe seja sensibilizada para a importância da atuação conjunta.

Trabalhar com o conceito de multidisciplinaridade significa exercer o papel definido para cada membro e reconhecer a importância do outro no contexto da assistência, pois as percepções são diferentes e dependem tanto da formação quanto das experiências individuais dos profissionais. É fundamental que cada tarefa seja executada com a máxima responsabilidade e envolvimento possível. Não existem ações mais nobres em relação a outras, visto que o que garante a excelência do cuidado é a harmonia do conjunto. Iniciativas isoladas não geram impacto que resulte em mudança de comportamento⁴³.

Protocolos bem elaborados de avaliação da experiência dolorosa não geram alívio da dor se os protocolos de tratamento também não estiverem bem estabelecidos e interligados.

Considerações finais

A detecção da dor nos neonatos, sua avaliação e tratamento são ainda um desafio para a equipe de saúde. Até então, as escalas validadas para avaliação dessa experiência dolorosa eram a única alternativa de decodificação da dor em pacientes na fase pré-verbal, ainda que sabidamente apresentassem limitações tais como o fato de contemplarem parâmetros fisiológicos e de serem aplicadas em situações de dor crônica. Recentemente, métodos de detecção de alterações hemodinâmicas (fluxo sanguíneo) cerebrais têm fornecido dados mais precisos da atividade cortical durante a experiência dolorosa. Isso não significa, porém, que os métodos de avaliação indireta da dor estejam obsoletos e não tenham mais aplicabilidade clínica. Possivelmente, esses métodos de avaliação da dor pela detecção de alterações corticais serão úteis na elucidação de como ocorre a interpretação da dor no prematuro. Mais ainda, esses métodos poderão ser úteis na certificação da validade dos instrumentos utilizados atualmente para a avaliação da dor a partir da comparação dos resultados de ambos os métodos e também na definição de dor crônica, especialmente em recém-nascidos prematuros, para que posteriormente seja possível a incorporação desses métodos na prática clínica. A comparação dos resultados da avaliação indireta (escalas) com a avaliação direta (NIRS) poderia fornecer mais segurança na utilização das escalas à beira do leito, garantindo vantagens tais como baixo custo, acesso facilitado e capacitação técnica simplificada.

Com a detecção mais precisa da experiência dolorosa, as chances de tratar a dor que não existe ou do subtratamento da dor diminuem, resultando em tratamento adequado a cada situação clínica, com menores chances de complicações e melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Referências

1. International Association for Study of Pain, Task Force on Taxonomy. Announcement: Modification of pain definition. *IASP Newsletter* 2001; 2:2.
2. Sun LS, Li G, Dimaggio C, Byrne M, Rauh V, Brooks-Gunn J et al. Anesthesia and neurodevelopment in children. Time for an answer? *Anesthesiology* 2008; 109:757-61.
3. Wang C, Slikker W. Strategies and experimental model for evaluating anesthetics: effects on developing nervous systems. *Anesth Analg* 2008; 106:1643-58.
4. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetic on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008; 106:1681-707.
5. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonates skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17:57-66.
6. Humphrey T. Some correlations between the appearance of human fetal reflexes and the development of the nervous system. *Prog Brain Res* 1964; 4:93-135.
7. Valmamb HB, Pearson JF. What the fetus feels. *Br Med J* 1980; 280:233-4.
8. Bijlani V, Rizvi T, Wadhwa S. Development of spinal substrate for nociception in man. *NIDA Res. Monogr* 1988; 87:167-79.
9. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonates and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-29.
10. Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:795-822.
11. Torres F, Anderson C. The normal EEG of the human newborn. *J Clin Neurophysiol* 1985; 2:89-103.
12. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, Campbell DJ. Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N Engl J Med* 1983; 308:353-7.

13. Lowery CR, Hardman MP, Manning M, Hall RW, Anand KJS. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 2007; 31:275-82.
14. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005; 77:353-95.
15. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal Pain: A systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 2005; 294:947-54.
16. Sweet S, McGrath PJ. Physiological measures of pain. *Prog Pain Res Meas* 1998; 10:59-81.
17. Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol* 2007; 31:289-97.
18. Craig KD, Korol CT, Pillai RR. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002; 29(3):445-57.
19. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. *Pain* 1993; 52:287-99.
20. Simons SH, van Dejk M, Anand KJS, Roojthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1058-64.
21. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care* 2004; 4:126-40.
22. Frank LS, Greenberg CS, Stevens B. Acute pain in children: Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:487-512.
23. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12:13-22.
24. Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 1999; 15:297-303.

25. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score – initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5:53-61.
26. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, Mac-Murray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonat Netw*, 1993; 12: 59-66.
27. Craig KD, Whitfield MI, Grunau RV, Linton J, Hadjistaviopoulos HD. Pain in preterm neonates: a behavioral and physiological indices. *Pain* 1993; 52:287-99.
28. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the neonatal facial coding system in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 76:277-86.
29. Hummel P, Puchalsk M, Weiss M, Creech SD, Weiss MG. N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008; 28:55-60.
30. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F36-41.
31. Cignacco E, Mueller R, Hemers JP, Gesler P. Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* 2004; 78:125-31.
32. Gessler P, Cignacco E. Measures for the assessment of pain in neonates as well as a comparison between the Bernese pain Scale for neonates (BPSN) with the premature infant pain profile (PIPP). In: *Pain assessment: current status and challenges. Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:237-45.
33. Ramelet AS, Rees NW, McDonald S, Buldara MK, Abu-Saad HH. Clinical validation of the multidimensional assessment of pain scale. *Pediatr Anesth* 2007; 17:1156-65.
34. Johnston CC, Stevens BJ, Franck A, Stremler R, Platt R. Factors explaining lack of response to heel stick in preterm newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28:587-94.

35. Slater R, Fitzgerald M, Meek J. Can cortical responses following noxious stimulation inform us about pain processing in neonates? *Semin Perinatol* 2007; 31:298-302.
36. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near Infrared Spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999; 82:418-26.
37. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet* 1998; 2:770-1.
38. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, et al. Quantification of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1990; 68:1086-91.
39. Gratton E, Toronov V, Wolf U, Wolf M, Webb A. A measurement of brain activity by near-infrared light. *J Biomed Opt* 2005; 10:11008.
40. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 2006; 26:3662-66.
41. Bartocci M, Bergqvist LL, Langercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 2006; 122:109-17.
42. Anad KJS. Controversies in neonatal pain: an introduction. *Semin Perinatol* 2007; 31:273-4.
43. Saube R, Cutolo LRA, Wendhausen ALP, Benito GAV. Competência dos profissionais da saúde para o trabalho interdisciplinar. *Interface – Comunic, Saúde, Educ* 2005; 18:521-36.

3.1.2 Anestesia tópica em recém-nascidos prematuros: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica

Anestesia tópica em recém nascidos prematuros: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica

Juliana de Oliveira Marcatto^{1,2}

Eduardo Carlos Tavares^{1,4}

Yerkes Pereira e Silva^{1,3}

¹Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

²Departamento de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Belo Horizonte, Minas Gerais.

³Departamento de Anestesia do Hospital LifeCenter, Belo Horizonte, Minas Gerais.

⁴Universidade FUMEC, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Resumo:

Recém-nascidos pré-termo são submetidos a muitos procedimentos invasivos dolorosos durante o período de internação, necessários à manutenção da estabilidade clínica. Uma boa opção a ser considerada no tratamento de intervenções que causam dor de intensidade leve a moderada é a anestesia tópica, que tem como vantagem a ausência de efeitos sistêmicos. No Brasil o medicamento tópico disponível para essa situação é a mistura eutética de anestésico local (EMLA[®]). Sua eficácia para o tratamento da dor durante procedimentos cutâneos é bem estabelecida em crianças e adultos. A utilização em neonatos tem sido investigada pela comunidade científica em decorrência do risco aumentado para desenvolvimento de metemoglobinemia. Os procedimentos mais realizados em recém-nascidos nos quais a anestesia tópica poderia ser indicada como terapia principal são: punção venosa e arterial, punção de calcânhar, punção lombar e a instalação de cateter percutâneo. Os estudos realizados até então tem levado a diferentes conclusões, dependendo principalmente do procedimento a ser realizado e em função de metodologias muito diversificadas. A alternativa de uma avaliação direta da experiência dolorosa poderia minimizar o viés metodológico permitindo uma avaliação mais precisa da eficácia da anestesia tópica assim como comparar os métodos indiretos utilizados até então.

Palavras-chave: Anestesia local; Dor; Recém-nascido; Prematuro

Title: Topical anesthesia in preterm neonate: a reflection on the underutilization in clinical practice

Abstract: Premature neonates are customarily submitted to invasive painful procedures during their stay in NICUs that are necessary to maintain their clinical stability. Topical anesthesia is the main option to be considered in the treatment of interventions that lead to mild to moderate pain and has the advantage of no systemic effects. In Brazil the most useful topical anesthetic available for use is the EMLA cream (eutectic mixture of local anesthetics). Its efficacy in the treatment of cutaneous painful procedures is well established for children and adults. Its utilization in neonates has been investigated due to the possibility of toxic effects related to the metabolite o-toluidine which could increase the risk to develop methemoglobinemia. The procedures in which topical anesthesia would be well indicated are those related to mild to moderate pain like: arterial and venous puncture, heel lance puncture, lumbar puncture and percutaneous central catheter installation. The studies in the literature have so far lead to different conclusions, mainly depending on the type of the procedure. These divergences are also due to the use of very different methodologies. The possibility of direct pain evaluation may decrease the methodological bias and could let to a more accurate evaluation of the efficacy of the topical anesthesia and even more, could also permit to make comparisons among the indirect pain measures used so far.

Key words: Topical anesthesia; Pain; Neonate; Premature

Introdução

Recém-nascidos pré-termo são expostos a uma série de intervenções dolorosas, especialmente na primeira semana de vida. A imaturidade respiratória, neurológica e imunológica determina a necessidade de tais intervenções, necessárias à manutenção da vida destes pacientes. Estimativas sugerem que um recém-nascido pré-termo seja exposto a cerca de dois a 14 procedimentos dolorosos por dia nas duas primeiras semanas de vida e que, de maneira acumulativa, durante o período de internação, as exposições possam chegar a mais de 100 até o momento da alta hospitalar¹.

. O recém-nascido é capaz de sentir dor, uma vez que as vias neuroanatômicas e neuroendócrinas necessárias à transmissão do estímulo nociceptivo estão completamente desenvolvidas por volta da trigésima semana de idade gestacional². O grande desafio atualmente é elaborar estratégias de prevenção e tratamento voltadas para procedimentos que geram dor de intensidade leve e moderada, uma vez que procedimentos que geram dor intensa são tratados com mais frequência. Tais procedimentos representam quantitativamente a maior parte das intervenções e existe uma tendência de subestimar a dor por eles causada, resultando em abordagem terapêutica inadequada. A dor não tratada pode afetar a estabilidade fisiológica e as adaptações comportamentais da criança gerando distúrbios emocionais e de aprendizado, podendo na verdade, alterar a arquitetura cerebral final do recém-nascido que se encontra em fase sinaptogênica^{3,4,5,6}. Tais adversidades poderiam ser evitadas se fossem elaborados protocolos de avaliação e tratamento adequados a cada nível de intervenção.

Dentre os procedimentos mais comuns aos quais os recém-nascidos pré-termo são submetidos estão as punções: venosa, arterial, lombar e do calcânhar. As medidas de controle da dor durante tais procedimentos variam desde adaptações ambientais (diminuição de luminosidade e ruídos), posicionamento de conforto, utilização de solução oral de glicose e do próprio leite materno associado ou não a pacificadores (chupetas), até o tratamento medicamentoso com analgesia tópica e sistêmica. Em relação à glicose oral, Stevens et al.⁵ concluíram que sua administração é eficaz no controle da dor e deve acontecer dois minutos antes da intervenção, sendo os efeitos adversos discretos e limitados basicamente a quedas discretas de saturação da hemoglobina pelo oxigênio, não demandando maiores intervenções. Em relação à

amamentação e ao leite materno, Shar et al⁶ concluíram que ambos podem ser utilizados no controle da dor e foram estratégias eficazes. A administração do leite materno teve resultados similares à administração de glicose/sacarose.

O objetivo principal desse artigo é revisar e discutir o emprego da analgesia tópica como recurso terapêutico principal ou adjuvante no controle da dor leve e moderada especificamente em recém-nascidos pré-termo.

Considerações gerais acerca da anestesia tópica

A anestesia tópica é utilizada especialmente na prevenção e tratamento da dor aguda, sendo sua principal vantagem a obtenção de analgesia local sem efeitos sistêmicos⁷. Os anestésicos tópicos impedem a transmissão dos impulsos nervosos, promovendo analgesia cutânea pela atuação nas terminações nervosas livres na derme. Atuam bloqueando a condução do impulso nervoso pela inibição do influxo de sódio, o que resulta em aumento do limiar para a excitação do nervo até que ocorra a perda da capacidade de gerar um potencial de ação⁸. A anestesia tópica pode ser dividida em duas categorias: física e química⁹. Entre os métodos físicos estão a iontoforese e a fonoforese que são usados para aumentar a absorção dos agentes anestésicos. A crioterapia também pode ser incluída entre os métodos físicos, porém, o mecanismo de transferência do frio através da mucosa e seu efeito no nervo são discutíveis¹⁰.

Com relação aos métodos químicos pode-se citar: 1) métodos convencionais, como formação de solução salina aquosa, dissolução em um solvente orgânico, síntese de uma emulsão óleo em água 2) desenvolvimento de uma mistura eutética 3) incorporação do agente anestésico em *path* ou método de *peeling* e 4) envolvimento do anestésico em uma membrana lipossomal⁹.

A camada córnea é a principal barreira para a distribuição do anestésico tópico aplicado sobre a pele íntegra¹¹. A pele absorve preferencialmente moléculas solúveis em lipídios em base aquosa, porque a camada de queratina também é composta por água^{8,12,13}.

Há na pele dois modos de absorção: cutâneo e percutâneo¹⁴. A absorção cutânea se refere à penetração da droga entre as várias camadas, enquanto que a percutânea é a passagem através da pele e para o interior dos vasos. O ideal é que o anestésico local

penetre eficazmente na camada córnea e atue nas terminações nervosas sem difundir-se para a circulação sanguínea¹⁵.

Uma das maiores limitações à utilização da anestesia tópica é a necessidade de aguardar um tempo de contato do anestésico local com a pele para que ocorra a absorção, o que permite a utilização desta estratégia apenas em procedimentos eletivos. Em situações de urgência, outras estratégias terapêuticas precisam ser consideradas.

Nas duas últimas décadas, muitas marcas de anestésicos locais têm sido desenvolvidas para aplicação em pele íntegra: mistura eutética de anestésico local-lidocaína/prilocaína (EMLA[®], Astra-zeneca), tetracaína gel 4% (Ametop[®], Smith & Nephew) e o creme de lidocaína lipossômica 4% (LMX4[®]-Dermomax Ferndale labs). Vários trabalhos no exterior têm utilizado o Ametop[®] como analgésico tópico em recém-nascidos pré-termo estabelecendo comparações entre esse e o EMLA[®]^{7,16,17}. No Brasil, os medicamentos tópicos disponíveis são o EMLA[®] e mais recentemente o Dermomax[®] que tem como vantagem um menor tempo necessário de contato da droga com a pele, além de não demandar oclusão do local após aplicação¹⁸. Entretanto, o anestésico tópico mais utilizado na prática clínica e mais investigado pela comunidade científica é a mistura eutética de lidocaína e prilocaína, EMLA[®]¹⁷.

Utilização e efeitos adversos do EMLA[®] para controle da dor em recém-nascidos pré-termo

O EMLA[®] é uma mistura eutética de anestésico local a 5% (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) comercializado na forma de creme, que tem seu uso recomendado para tratamento da dor em crianças acima de três meses de idade e adultos. A dose usualmente utilizada é de um a dois gramas aplicados na pele íntegra que, em seguida, é ocluída com fita hipoalergênica indicada pelo fabricante¹⁷.

A eficácia do EMLA[®] durante procedimentos cutâneos é bem estabelecida em crianças e adultos e os efeitos colaterais se limitam a reações locais na pele (dermatites de contato) e ao efeito vasoconstritor local¹⁷, o que poderia dificultar a execução de alguns procedimentos tais como punções venosas. Contudo, em neonatos, a eficácia tem sido testada e os estudos levam a diferentes conclusões¹⁹⁻²¹. Além disso, a possibilidade de efeitos colaterais neste grupo etário é maior em decorrência do risco aumentado da ocorrência de metemoglobinemia (MetHba)¹⁷.

A prilocaína possui um metabólito tóxico, a o-toluidina que pode levar a metemoglobinemia pela a oxidação direta da hemoglobina. Três fatores podem aumentar o risco de metemoglobinemia em neonatos: (1) baixos níveis de Met-Hb reductase²², enzima responsável por reduzir a oxidação da Met-Hb; (2) maior absorção devido à imaturidade da pele, especialmente na primeira semana de vida e (3) a maior superfície corporal exposta ao creme²³. Alguns medicamentos podem atuar como indutores de metemoglobinemia quando associados ao EMLA[®] por acelerarem a oxidação da hemoglobina. Os principais medicamentos considerados indutores que não devem ser administrados em concomitância com o anestésico local são: sulfonamidas, acetaminofeno, nitroprussiato de sódio, ácido valpróico e fenitoína²⁴.

A metemoglobinemia é uma síndrome clínica causada pelo aumento da concentração de metemoglobina na corrente sanguínea²⁵. A principal característica da metemoglobinemia é cianose central sem queda de saturação (uma vez que o sensor não detecta a molécula que satura a hemoglobina), podendo levar à diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos por estar a hemoglobina saturada pelo metabólito o-toluidina^{26,27}. Pode ser congênita ou adquirida sendo que os casos adquiridos são mais frequentes que os congênitos^{28,29}. A causa mais comum de metemoglobinemia congênita é a deficiência da enzima citocromo B5-redutase (CB5R), herdada de forma autossômica recessiva³⁰. Níveis de metemoglobina inferiores a 3% são considerados normais. De 3 a 15% frequentemente nenhuma manifestações clínica está presente e, quando ocorre, é notada apenas uma coloração acinzentada da pele. Quando os níveis séricos ultrapassam 15%, manifestações sistêmicas são detectadas tais como, dispnéia, acidose metabólica, arritmias cardíacas, convulsões e depressão do sistema nervoso central²⁴. Geralmente o quadro clínico é leve e o tratamento consiste na remoção do agente indutor, administração de oxigênio em alto fluxo e monitorização dos níveis séricos. A metemoglobina retorna aos níveis normais dentro de 36 horas³¹.

Nas situações em que haja manifestações clínicas significativas (tontura, cefaléia, ansiedade, dispnéia, manifestações de baixo débito cardíaco, sonolência e crise convulsiva) deve-se usar o azul-de-metileno como antídoto específico³². Uma revisão sistemática da literatura acerca do uso do EMLA[®] no tratamento da dor aguda em neonatos demonstrou que o risco de metemoglobinemia é baixo após administração única do creme¹⁷. Em recém-nascidos a termo, a dose utilizada foi de 0,5 a 2g e em recém-nascidos pré-termo variou de 0,5 a 1,25g¹⁷. De acordo com os autores, os dados

para a segurança do uso do EMLA[®] em aplicações repetidas em recém-nascidos pré-termo são insuficientes mas , a aplicação de dose única se mostrou segura em recém-nascidos com idade gestacional superior a 26 semanas¹⁷. A concentração de prilocaína encontrada após o uso do EMLA[®] foi consideravelmente mais baixa que a dose tóxica considerada de 5mg/dl³³

Procedimentos nos quais a analgesia tópica com o EMLA[®] pode ser utilizada

Dentre os procedimentos realizados em recém-nascidos com indicação de anestesia tópica estão: punção venosa e arterial, punção de calcanhar, punção lombar e a instalação de cateter percutâneo. No tratamento de procedimentos que causam dor intensa, a analgesia tópica pode ainda ser utilizada como terapia adjuvante. O EMLA[®] também tem sido muito estudado para controle da dor em neonatos durante a circuncisão, demonstrando ser efetivo na redução das alterações fisiológicas e comportamentais. Porém, nesse caso, outras formas mais efetivas de analgesia devem ser consideradas como bloqueio do nervo dorsal peniano^{34,35}. No Brasil este procedimento é relativamente pouco executado.

Os quadros 1 e 2 descrevem os ensaios clínicos que utilizaram EMLA[®] em recém-nascidos durante os procedimentos mais comuns que causam dor leve a moderada.

COMENTÁRIOS SOBRE OS RESULTADOS DOS ESTUDOS

Punção venosa

1. **Lindh V, Wiklund U, Hakansson S (2000)**²⁰: foram analisadas alterações da frequência cardíaca, da variabilidade espectral da frequência cardíaca e da incidência de choro durante a punção venosa. Os resultados demonstraram aumento da frequência cardíaca no grupo controle, não havendo diferença entre os grupos na incidência do choro. O tempo de choro não foi avaliado. A conclusão foi de que o EMLA[®] diminui a resposta ao estresse causado pela punção venosa.
2. **Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD et al (1998)**²¹: os resultados não demonstraram significância estatística em nenhuma das variáveis analisadas entre o grupo tratado e o grupo controle.
3. **Abad F, Diaz-Gómez NM, Domenech E, et al(2001)**³⁶: a glicose a 24% foi mais efetiva no controle da dor quando comparada com o EMLA[®].

4. **Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, et al (2002)**³⁷: a pontuação a partir da escala PIPP (*Premature Infant Pain Profile*) foi menor no grupo que recebeu glicose quando comparado ao EMLA[®] bem como a duração do choro. A frequência cardíaca não foi diferente entre os grupos.
5. **Larsson BA, Tannfeldt G, Langercrantz H, et al (1998)**¹⁹: o grupo tratado com EMLA[®] teve redução estatisticamente significativa da dor durante a punção venosa e não foram observadas complicações.

A literatura parece apontar para a efetividade do EMLA[®] no controle da dor durante a punção venosa, sua eficácia parece ser menor quando comparado à glicose, porém, as diferenças nas metodologias aplicadas especialmente em relação aos parâmetros aferidos e escalas utilizadas na avaliação tornam esses resultados ainda inconclusivos.

Inserção de cateter percutâneo

1. **Garcia OC, Reichberg S, Braion LP, et al (1997)**³⁸: a frequência cardíaca foi atenuada no grupo tratado com EMLA[®] ($p < 0,05$). A frequência respiratória foi atenuada apenas durante a punção. A pressão arterial e a saturação da hemoglobina pelo oxigênio não tiveram alterações significativas entre os grupos. Os valores de frequência cardíaca, respiratória pressão arterial e saturação da hemoglobina pelo oxigênio não foram descritos no estudo.

Apenas um estudo analisou a utilização do EMLA[®] durante a inserção de cateter percutâneo e usou como variáveis de análise apenas parâmetros fisiológicos, os quais sofrem interferência de uma série de fatores que não foram considerados, tais como o fenômeno de acomodação, a idade dos recém nascidos e o tempo de internação.

Punção arterial

1. **Gourrier E, Karoub P, El Hanache A, et al (1995)**³⁹: a média no escore comportamental de dor foi menor no grupo tratado com EMLA[®]. Da mesma forma a média da frequência cardíaca foi menor no grupo tratado. A punção arterial, quando analisada de maneira comparativa com a punção venosa, parece ser mais dolorosa. O EMLA[®] parece ser mais eficaz no tratamento da dor durante punção venosa que durante punção arterial.

Quanto à punção arterial, não existem dados na literatura suficientes para indicar ou não a utilização do EMLA[®] durante este procedimento. Sabe-se que as artérias são

estruturas inervadas e que a punção arterial é um procedimento que gera dor moderada. O uso do EMLA[®] parece ser promissor na abordagem da dor frente a esse procedimento.

Punção lombar

1. **Enad D, Salvador A, Brodsky NL, et al (1995)⁴⁰**: o EMLA[®] não é efetivo no tratamento da dor durante a punção lombar. A escala utilizada na avaliação comportamental e os valores observados não foram descritos no estudo.
2. **Kaur G, Gupta P e Kumar A (2003)⁴¹**: o EMLA[®] foi eficaz na redução da dor no momento da inserção da agulha na região lombar.

Os resultados da analgesia durante a punção lombar necessitam de mais investigação e tem demonstrado resultados diferenciados possivelmente em decorrência das diferentes metodologias utilizadas nos estudos.

Punção de calcanhar

1. **Larsson BA, Jylli L, Langercratz H, Olsson GL (1995)⁴²**: a duração do choro não apresentou diferença significativa entre o grupo que recebeu EMLA[®] e o grupo controle.
2. **Ramaioli F, Amici De D, Guzinska K, et al (1993)⁴³**: não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para nenhuma variável analisada.
3. **Mcintosh N, van Vem L, Brameyer H (1994)⁴⁴**: este estudo sugere que o EMLA[®] não diminui a dor durante a punção de calcanhar.
4. **Stevens B, Johnston C, Taddio A, et al (1999)⁴⁵**: não foi observada nenhuma diferença significativa entre os grupos tratamento e controle durante a punção de calcanhar.

Todos os estudos apontaram para menor eficácia da utilização do EMLA[®] durante a punção de calcanhar quando comparada a sua utilização em outros procedimentos que causam dor leve a moderada. Possivelmente estas diferenças se devam a textura diferenciada da pele e de fluxo sanguíneo local na região do calcâneo e de metodologias de pesquisa diversificadas.

Nenhum dos trabalhos evidenciou o desenvolvimento de metemoglobinemia em recém-nascidos pré-termo com o uso do EMLA[®] em dose única. Os dados da literatura

apesar de encorajadores são ainda insuficientes para determinar com certeza a segurança de administrações repetidas do EMLA[®] 17.

Conclusão

A analgesia tópica tem sido estudada como um recurso terapêutico importante no controle da dor especialmente durante procedimentos que geram dor leve e moderada. Os efeitos adversos dos opióides muitas vezes limitam sua indicação em tais procedimentos 17,46 e a dor causada por estas intervenções tende a ser tratada de maneira ineficaz. Intervenções não medicamentosas de controle da experiência dolorosa no período neonatal também tem sido estudadas, com ênfase na utilização da solução oral adocicada e leite materno, cujos efeitos tem sido comprovados durante vários tipos de procedimentos, exceto punção de calcanhar 5,6,47.

No Brasil, o anestésico tópico mais testado pela comunidade científica para uso em recém-nascidos é o EMLA[®]. Os estudos realizados até então tem levado a diferentes conclusões, dependendo principalmente do procedimento a ser realizado 36-45. Estas diferenças se devem também à aplicação de metodologias muito diversificadas, com amostras pequenas, falhas na especificação da idade gestacional, dados imprecisos em relação à dosagem utilizada e área de cobertura do creme, aplicação de escalas e variáveis diferentes no momento da avaliação, diferentes tempos de exposição ao creme com variações de 30 a 120 minutos, características da pele e diferenças do fluxo sanguíneo local 17,48. Por estes motivos, mais estudos são necessários para que seja possível recomendar de maneira mais abrangente a analgesia tópica como estratégia terapêutica durante as intervenções dolorosas mais realizadas na população neonatal.

Na prática clínica o que se observa é que a analgesia tópica apesar de segura quanto ao risco de metemoglobinemia, é ainda um recurso pouco utilizado, o que pode ser atribuído à dificuldade na elaboração de protocolos de avaliação da dor vinculados e integrados aos protocolos de tratamento. Uma vez que a dor não é diagnosticada adequadamente, não é possível tratá-la corretamente. Neste sentido, a possibilidade de implementação de métodos diretos de avaliação da experiência dolorosa, como por exemplo, a espectroscopia infra-vermelha 49,50, pode ser útil na constatação de que recém-nascidos pré-termo são capazes de conduzir e fazer interpretação cortical do estímulo nociceptivo. A comparação dos resultados dos métodos indiretos e diretos de avaliação da dor podem ser esclarecedores acerca da melhor estratégia de avaliação,

minimizando o viés metodológico e fazendo com que os tratamentos propostos possam gerar conclusões mais precisas.

Referências

1. Simons SH, van Dijk M, Anand KJS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt new-born babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1058-64.
2. Rizvi T, Wadhwa S,
3. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate.* 2000;77(2):69-82.
4. Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol.* 2002;29(3):357-72.
5. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD001069.
6. Shah PS, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeed Med.* 2007; 2(2):72-82.
7. Lehr VT, Taddio A. Topical anesthesia in neonates: Clinical practices and practical considerations. *Semin Perinatol,* 2007;31(5):323-9.
8. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg,* 2001; Dec 27(12):1019-26.
9. Lener EV, Bucalo BD, Kist DA, Moy RL. Topical anesthetic agents in dermatologic surgery. *Dermatol Surg,* 1997; 23(8):673-83.
10. Kuwahara RT, Skinner RB. EMLA versus ice as a topical anesthetic. *Dermatol Surg,* 2001; May 27(5):495-6.
11. Elias PM. Epidermal barrier function: intercellular lamellar lipid structures, origin, composition and metabolism. *J Control Release,* 1991;15(3):199-208.
12. Guy RH, Hadgraft J. In: *Transdermal drug delivery.* New York: Marcel Dekker, 2003. P. 1-99.

13. Mezei M. Liposomes as penetration promoters and localizers of topically applied drugs. In: Hseih DS,eds. Drug Permeation Enhancement. New York: Marcel Dekker, 1994. P. 171-97.
14. Harbert H. Topical ice: a precursor to palatal injections. *J Endod*, 1989; 15(1):27-8.
15. Wahlgren C-F, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of eutectic mixture of the local anaesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol*, 2000;42(4):584-8.
16. O'Brien L, Taddio A, Lyszkewics DA, Koren G. A critical review of the topical local anaesthetic amethocaine (AMETOP®) for pediatric pain. *Pediatr Drugs*, 2005;7(1):41-54.
17. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Paediatrics*, 1998;101(2):E1.
18. Lehr VT, Cepeda E, Frattarelli DA, Thomas R, LaMothe J, Aranda JV. . Lidocaine 4% cream compared with lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% or dorsal penile block. *Am J Perinatol*, 2005;22(5):231-7.
19. Larsson BA, Tannfeldt G, Langercrantz H, Olsson GL. Alleviation of the pain of venopuncture in neonates. *Acta Paediatr*,1998;87(7):774-9.
20. Lindh V, Wiklund U, Hakansson S. Assessment of the effect of EMLA during venepuncture in newborns by analysis of heart rate variability. *Pain*, 2000;86:247-254.
21. Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD, Taub NA, Beattie RM. Randomized controlled trial of eutectic mixture of local anaesthetics cream for venepuncture in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998;78(2):F138-42.
22. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S, Danielson K, De Verdier CH.. Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin

- reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. *Br J Anaesth*, 1990;64(1):72-6.
23. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate*, 1986;49(2):74-80.
 24. Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J. Metemoglobinemia: From diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008;58(6): 651-64.
 25. Udeh C, Bittikofer J, Sum-Ping ST. Severe methaemoglobinaemia on reexposure to benzocaine. *J Clin Anesth*, 2001;13(2):128-30.
 26. Johnson D. Perioperative methemoglobinemia. *Can J Anaesth*, 2005;52(7):665-8.
 27. Aepfelbacher FC, Breen P, Manning WJ. Methemoglobinemia and topical pharyngeal anesthesia. *N Engl J Med*, 2003;348(1):85-6.
 28. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry. A human volunteer study. *Anesthesiology*, 2006;105(5):892-7. Erratum in: *Anesthesiology*. 2007;107(5):863.
 29. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med*, 2001;175:193-6.
 30. Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP 3 rd. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn - a case report. *Pediatrics*, 2003;112(2):E158-61.
 31. Yazbeck-Karam VG, Aouad MT, Kaddoum RN, Baraka AS. Methemoglobinemia after a blast injury. *Anesthesiology*, 2004;100(2):448-449.
 32. Chui JSW, Poon Wt, Chan KC. Nitrite-induced methaemoglobinaemia – etiology, diagnosis and treatment. *Anaesthesia*, 2005;60:496-500.
 33. De Jong RH, editor. *Local anaesthetics*. St, Louis: Mosby-Year Book, 1994. P. 87-8.
 34. Taddio A, Ohlsson K, Ohlsson A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;(2):CD000496.

35. Brady FB, Wiebe N, Lander JA. Pain relief for neonatal circumcision. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 18(4): CD004217.
36. Abad F, Díaz-Gomez NM, Domenech E, González D, Robayna M, Feria M. Oral glucose compares favourably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonate. *Acta Paediatr*, 2001; 90(2):160-5.
37. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction venipuncture in newborns: Oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*, 2002;110(6):1053-7.
38. Garcia OC, Reichberg S, Brion LP, Schulman M. Topical anesthesia for line insertion in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 1997;17(6):477-80.
39. Gourrier E, Karoubi P, El Hanache A, Merbouch S, Mouch-nino G, Dhabi S, et al. Utilisation de la creme EMLA chez le nouveau-ne a terme et premature. Etude d'efficacite et de tolerance. *Arch Pediatr*, 1995;2(11):1041-6.
40. Enad D, Salvador A, Brodsky NL, Hurt H. Safety and efficacy of eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) for lumbar puncture (LP) in newborns (NB). *Pediatr Res*, 1995 37:Suppl:204A. Abstract.
41. Kaur G, Gupta P, Kumar A. A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003;157(11):1065-70.
42. Larsson BA, Jylli L, Lagercrantz H, Olsson GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39(8):1028-31.
43. Ramaioli F, Amici De D, Guzinska K, Ceriana P, Gasparoni A. Emla cream and the premature infant. [Abstract] *Int Monitor*. (European Society of regional anaesthesia) 1993;59.
44. McIntosh N, van Veen I, Brameyer H. Alleviation of the pain of heel prick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1994; 70(3):F177-81.
45. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremler R, et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream:

- Is it safe and efficacious in preterm infants? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 1999;20 (4):216-21.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and New-born Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006; 118(5):2231-41. Erratum in: *Pediatrics*.2007;119(2):425.
 47. Cignacco E, Hamers JPH, van Lingen RA, Gesser P, McDougall J, Nelle M. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain*, 2006;11(2):425.
 48. Weise KL, Nahata M. EMLA for painful procedures in infants. *J Pediatr Health Care*, 2005;19(1):42-7. quiz 48-9.
 49. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Earl Hum Devel*, 2009;85(2):77-84.
 50. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *Journal of neuroscience*, 2006;26(14):3662-6.

Quadro1: Ensaios clínicos que utilizaram EMLA[®] em recém-nascidos durante punção venosa ou arterial

Estudo	Procedimento	Desenho do estudo	Idade gestacional/ tempo vida	Nº pacientes	Dose/ tempo aplicação	Variáveis analisadas
Lindh V, Wiklund U, Hakansson S (2000) ²⁰	Punção venosa.	Randomizado controlado com duplo mascaramento.	Recém-nascidos saudáveis no 3º dia de vida.	60	Não descreveu/ 1 hora antes.	Frequência cardíaca e tempo de choro.
Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD, et al (1998) ²¹	Punção venosa.	Randomizado controlado com duplo mascaramento.	26 a 33 semanas.	19	0,5ml com oclusão por 1 h.	Frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão arterial, atividade facial, choro reações locais, concentração de MetHb.
Abad F, Diaz-Gómez NM, Domenech E, et al (2001) ³⁶	Punção venosa.	Randomizado controlado com duplo mascaramento.	Recém-nascido termou	51	1g por 45' a 60'	Tempo de choro, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação da hemoglobina

						pelo oxigênio.
Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, et al (2002)³⁷	Punção venosa.	Randomizado controlado com duplo mascaramento.	Recém-nascidos > 36 semanas com mais de 24h e menos de 30 dias de vida.	201	0,5g com oclusão por 1 h.	PIPP, duração do choro e reações locais.
Larsson BA, Tannfeldt G, Langercrantz H, et al (1998)¹⁹	Punção venosa.	Randomizado controlado com duplo mascaramento.	Recém-nascidos a termo.	120	0,5ml com oclusão por 1 h.	NFCS e choro.
Gourrier E, Karoub P, El Hanache A, et al (1995)³⁹	Punção venosa e arterial.	Estudo coorte não randomizado.	Recém-nascidos a termo e pré-termo.	116	1,25g (em RN > de 2Kg) com 1 a 2 horas e oclusão.	Frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio e escore comportamental de dor

NFCS – Escala de Codificação Facial Neonatal; PIPP – Perfil de Dor do Prematuro

Quadro 2: Ensaios clínicos que utilizaram EMLA[®] em recém nascidos durante punção lombar, punção de calcanhar e inserção de cateter percutâneo.

Estudo	Procedimento	Desenho do estudo	Idade gestacional	Nº pacientes	Dose/ tempo aplicação	Variáveis analisadas
Enad D, Salvador A, Brodsky NL, et al (1995)⁴⁰	Punção lombar.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos ≥ 34 semanas.	49	1g por 1 h.	Frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio pela hemoglobina e resposta comportamental (escore 0-3).
Kaur G, Gupta P e Kumar A (2003)⁴¹	Punção lombar.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos ≥ 34 semanas.	60	1g com oclusão por 60' a 90'.	NFCS, frequência cardíaca e saturação da hemoglobina pelo oxigênio.
Ramaioli F, Amici De D, Guzinska K, et al (1993)⁴³	Punção do calcanhar.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos de 29 a 36 semanas.	20	0,5g por 30'	Frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e escala Prechtl-comportamental
Mcintosh N, van Vem L, Brameyer H	Punção do calcanhar.	Placebo controlado.	Recém-nascidos de 26 a 34	35	Não foi relatada.	Frequência cárdica, frequência respiratória,

(1994)⁴⁴			semanas.			pressão arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio e concentração de gás carbônico.
Larsson BA, Jylli L, Langercratz H, Olsson GL (1995)⁴²	Punção do calcânhar.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos de 36 a 42 semanas.	112	0,5g com oclusão de 10', 20', 30', 40', 50', 60', 90' e 120'	Choro e padrão flexor.
Stevens B, Johnston C, Taddio A, et al (1999)⁴⁵	Punção do calcânhar.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos de 30 a 36 semanas.	120	0,5g com oclusão por 30' (fase I) e oclusão por 1 h (fase II).	PIPP e níveis de MetHb.
Garcia OC, Reichberg S, Braion LP, et al (1997)³⁸	Inserção de cateter percutâneo.	Randomizado controlado com duplo mascaramento	Recém-nascidos de muito baixo peso.	13	1 a 1,25g 1 h antes.	Frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, saturação da hemoglobina pelo oxigênio parâmetros clínicos de metemoglobine

						nia.
--	--	--	--	--	--	------

NFCS – Escala de Codificação Facial Neonatal; PIPP – Perfil de Dor do Prematuro.

3.1.3 Uma revisão da literatura acerca dos benefícios e limitações da utilização da solução oral de glicose no tratamento da dor em neonatologia

Uma revisão da literatura acerca dos benefícios e limitações da utilização da solução oral de glicose no tratamento da dor em neonatologia.

Juliana de Oliveira Marcatto^{1,2}

Eduardo Carlos Tavares^{1,4}

Yerkes Pereira e Silva^{1,3}

¹Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

²Departamento de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Belo Horizonte, Minas Gerais.

³Departamento de Anestesia do Hospital LifeCenter, Belo Horizonte, Minas Gerais.

⁴Universidade FUMEC, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Resumo

Objetivo: revisar os principais trabalhos que utilizaram a glicose como recurso terapêutico em neonatologia durante procedimentos que resultam em dor de intensidade leve a moderada apontando os benefícios e limitações de sua utilização.

Método: revisão integrativa da literatura em base de dados indexadas MEDLINE (PubMed) e SciELO. Foram revisados artigos originais, meta-análises e revisões publicadas no período de 1977 a 2009 que apresentavam relação com o tema abordado. Foram pesquisados estudos divulgados em língua inglesa e portuguesa sendo utilizados os seguintes descritores: dor, glicose e recém-nascido.

Síntese: os recém-nascidos internados em unidades neonatais são submetidos a inúmeros procedimentos dolorosos sem abordagem terapêutica adequada, apesar de a literatura recomendar de maneira enfática a necessidade de tratamento e ressaltar as repercussões neurológicas deletérias para esses pacientes. A maior parte destas intervenções constitui procedimentos frequentemente realizados nas unidades e necessários à manutenção da estabilidade clínica, nos quais a analgesia sistêmica não está indicada. A solução oral de glicose é um recurso terapêutico eficaz e acessível no controle da dor durante tais procedimentos.

Conclusão: A administração da solução oral de glicose parece ser eficaz e segura no controle da dor durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada tais como punção venosa e arterial, punção do calcâneo e punção lombar, sendo raros os efeitos adversos. O mecanismo de ação ainda não está descrito de maneira consistente na literatura assim como a possibilidade de indução de tolerância. A concentração de glicose usada variou de 10 a 30% e o volume utilizado de 0,05 a 2ml. A ausência de protocolos e a falta de critérios de indicação são as principais limitações para utilização deste recurso na prática clínica.

Palavras-chave: dor, glicose, recém-nascido.

Abstract

Objective: the purpose of this paper was to review the main studies in which glucose was used as therapeutically alternative during mild to moderate pain procedures in neonatology, highlighting the benefits and limitations in its use.

Method: a integrative literature review based on MEDLINE (Pubmed) and SciELO sources. Original studies, reviews and meta-analysis published between 1977 and 2009 which had relation to the main subject of the study were included. The studies published in English and Portuguese were considered using the Medical Subject Headings (MeSH terms): pain, neonate, and glucose.

Synthesis: Neonates in Neonatal Intensive Care Units are constantly submitted to a massive number of painful procedures without proper therapeutically management besides the fact that medical literature emphatically endorses the necessity of treatment and also highlights the deleterious neurological consequences for these patients. The majority of these interventions are frequently performed in neonatal units and are necessary to the clinical stability of the patients in witch systemic analgesia is not a good option for pain relief. On the other hand, oral glucose solution is an effective and accessible therapeutically resource for pain control in these procedures.

Conclusion: the administration of oral glucose solution seems to be effective and safe for pain control during mild to moderate pain procedures like arterial and venous puncture, hell-lance puncture and lumbar puncture being rare the side effects. The exact mechanism of action is still not consistently described in the medical literature as the possibility of tolerance induction. The concentration of glucose used ranged from 10 to 30% and the volume used from 0.05 to 2ml. The lack of protocols and also indication criterions are the main limitations for the utilization of this resource in the clinical practice.

Key words: pain, glucose, neonate.

Introdução

É crescente entre os profissionais de saúde que atuam em neonatologia a preocupação com o controle da dor em recém-nascidos pré-termo internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN). O nascimento prematuro trás consigo a necessidade de intervenções para a manutenção da estabilidade clínica que na maior parte das vezes geram dor. A plasticidade e a imaturidade do sistema nervoso central nestes pacientes fazem com que alguns estímulos, mesmo simples estímulos táteis, possam também ser interpretados como estímulos álgicos¹.

Estimativas sugerem que um recém-nascido pré-termo esteja exposto a cerca de dois a 14 procedimentos dolorosos por dia nas duas primeiras semanas de vida e que, de maneira acumulativa, durante o período de internação, as exposições possam chegar a mais de 100 até o momento da alta hospitalar². Além disso, sabe-se que desde uma idade gestacional tão precoce quanto 24 semanas, as estruturas neuroanatômicas e neuroquímicas necessárias à percepção da dor já estão desenvolvidas. Logo, intervenções dolorosas não tratadas neste período podem alterar a arquitetura cerebral final, com repercussões imediatas e tardias, podendo afetar o desenvolvimento biopsicossocial do indivíduo³.

A avaliação da experiência dolorosa em recém-nascidos é feita de maneira indireta, ou seja, através da observação de alterações de parâmetros fisiológicos e comportamentais nos momentos que permeiam as intervenções⁴. Dentre as alterações fisiológicas consideram-se: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio e variações hormonais. Os parâmetros comportamentais analisados em vigência de dor são a mímica facial, o padrão motor e o choro.

Várias estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas vêm sendo desenvolvidas e propostas para prevenir e minimizar a dor em recém-nascidos. Manipulação restrita e gentil, posicionamento adequado, musicoterapia, massagem, sucção não nutritiva (uso do pacificador), soluções adocicadas e o tratamento medicamentoso propriamente dito são as alternativas terapêuticas disponíveis mais discutidas^{5,6,7,8}.

A solução oral de glicose (SOG) vem sendo utilizada no tratamento da dor com resultados favoráveis durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada ou como adjuvante no tratamento da dor intensa⁹⁻¹⁸. Os efeitos adversos dos analgésicos sistêmicos muitas vezes desencorajam os médicos a adotá-los rotineiramente para o controle da dor^{19,20}. Porém, em longo prazo, estas experiências não tratadas podem resultar em alterações fisiológicas e comportamentais. Desta maneira, a SOG é uma alternativa eficaz, simples e de baixo custo no tratamento da dor nas unidades neonatais.

O presente estudo tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre a utilização da glicose na prática clínica em neonatologia destacando as divergências em relação à dosagem, concentração, segurança e possibilidade de indução de tolerância após administrações consecutivas, bem como fazer apontamentos em relação aos benefícios e limitações desta estratégia terapêutica.

Método

Revisão integrativa da literatura baseada em buscas em bases de dados indexadas MEDLINE (PubMed) e SciELO. Foram revisados artigos originais, meta-análises e revisões publicadas no período de 1977 a 2009 que apresentavam relação com o tema abordado. Foram incluídos estudos divulgados em língua inglesa e portuguesa sendo utilizados os seguintes descritores: dor, glicose e recém-nascido.

Mecanismo de ação da glicose oral como analgésico e seu potencial de indução de tolerância

O mecanismo de ação da solução oral de glicose no controle da dor ainda não está completamente definido, mas sua eficácia é bem aceita na comunidade científica. A princípio, dois mecanismos parecem estar envolvidos neste processo e os pesquisadores acreditam que a combinação deles é que promove a analgesia demonstrada e descrita na literatura.

O primeiro deles seria o fato da sensação adocicada na boca estimular o paladar e ativar áreas corticais diferenciadas relacionadas ao prazer capazes de promover efeitos fisiológicos e sensoriais²¹. Além disso, parece ocorrer também a liberação de opióides endógenos que ocupam receptores próprios (principalmente os receptores μ) e modulam

dessa forma a experiência dolorosa^{22,23}. Estes benefícios são exacerbados quando algum tipo de estímulo oral é fornecido momentos antes da intervenção dolorosa tal como a sucção de pacificador (chupeta ou dedo enluvado). Mesmo quando o pacificador é removido, os efeitos são mantidos por algum tempo^{11,12}. É necessário, no entanto, que a administração seja realizada no dorso da língua onde estão localizados os receptores gustativos responsáveis pela identificação de soluções adocicadas, uma vez que as administrações na região lateral da cavidade oral e por sonda gástrica não demonstraram benefícios²⁴. Os efeitos benéficos são mais observados em recém-nascidos e lactentes até o quarto mês de vida²⁵.

A ação de opióides endógenos ocupando os nociceptores e modulando a transmissão neuronal do estímulo álgico tem sido a hipótese central do mecanismo de ação da glicose oral, uma vez que em modelos animais, o uso de antagonistas resultou na inibição deste efeito²⁶. Por outro lado, Gradin e Schollin²⁷ conduziram um estudo em recém-nascidos, no qual um opióide com ação antagonista – naloxona - era administrado por via endovenosa antes da administração da SOG e o resultado demonstrou que não houve diminuição do efeito analgésico no grupo que recebeu o antagonista comparado ao grupo que não o recebeu. Este resultado ilustra o fato de que o mecanismo de ação da glicose no controle da dor ainda não está totalmente consolidado.

Com relação ao fenômeno de tolerância sabe-se que, no que diz respeito aos opióides propriamente ditos, ele ocorre de maneira rápida, sendo comum após 72 horas de tratamento contínuo ou intermitente²⁸. Com relação ao uso da glicose oral, como um possível mecanismo de ação da glicose é a liberação de endorfinas (opióides endógenos), e como os opióides podem induzir tolerância, um raciocínio possível seria de que administrações sucessivas de glicose resultassem também no fenômeno de tolerância e uma possível diminuição, com o tempo, do efeito analgésico esperado. Desta maneira, os benefícios na fase inicial da internação seriam mais pronunciados, e, como as administrações são sucessivas, este resultado tenderia a ser menos evidente na fase final do período de internação. Esta reflexão é relevante uma vez que a glicose tem sido utilizada de maneira intensa nas unidades neonatais, sem que considerações importantes acerca da concentração, dosagem e mesmo suas indicações sejam discutidas. Entretanto, a hipótese de indução de tolerância tem sido demonstrada apenas em estudos com modelos animais e não em humanos^{26,29}. No estudo conduzido por

Eriksson e Finnstrom³⁰, 57 recém-nascidos a termo foram recrutados em grupos de dez e receberam três doses de 1ml de SOG a 30% ou água estéril entre o terceiro e o quinto dia de vida, três vezes ao dia antes do estímulo doloroso. No quinto dia foi administrada glicose aos recém-nascidos dos dois grupos antes do procedimento de punção do calcanhar sendo a dor então avaliada. O achado dos autores foi de que o uso prévio e de maneira repetida (três vezes ao dia - do terceiro ao quinto dia de vida) não alterou o posterior efeito analgésico da glicose oral no momento da punção do calcanhar no quinto dia de vida. Os autores concluíram que provavelmente não havia ocorrido o fenômeno de indução de tolerância. Porém, não se pode afirmar que, utilizando concentrações, intervalos e situações diferentes da avaliada nesse trabalho, os resultados seriam os mesmos, e nem afastar como mecanismo de ação analgésico da SOG a liberação de opióides endógenos³⁰.

Concentração e dose da SOG

A concentração e a dose da glicose oral na promoção de analgesia durante procedimentos dolorosos de rotina nas UTIN ainda não estão completamente definidas. Nos estudos realizados até o momento a concentração variou de 10% a 30% e o volume administrado de 0,05 a 2ml. Uma revisão da Cochrane em 2004 conclui que os dados relativos à dose adequada de glicose são inconclusivos e que a dose ideal não poderia ser sugerida³². Se dosagens tão pequenas quanto 0,01g têm demonstrado algum benefício no controle da dor, por outro lado, dosagens superiores a 0,5g não se justificam por não conferir benefícios adicionais.

Glicose versus sacarose

A eficácia da glicose no controle da dor em neonatos foi comparada à da sacarose, e os resultados se mostraram divergentes. Isik e colaboradores³³ demonstraram uma redução significativa no tempo de choro durante a punção de calcanhar de recém-nascidos a termo que receberam sacarose quando comparados ao grupo que recebeu glicose a 10% e 30% e não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa na frequência cardíaca. Por outro lado, Guala e colaboradores³⁴ encontraram redução da frequência cardíaca em pacientes que receberam glicose quando comparados aos que receberam sacarose, em oposição aos achados do estudo anterior. Até o momento não é possível concluir se a glicose ou a sacarose é mais eficaz no controle da dor em neonatologia.

Um estudo realizado no Canadá sobre os protocolos clínicos de administração de soluções adocicadas em recém-nascidos durante procedimentos dolorosos detectou que 64% das unidades utilizam a sacarose e 2,3% utilizam a glicose. Destas unidades, 87,7% possuíam protocolos específicos para utilização deste recurso terapêutico³⁵. No Brasil, a disponibilidade da glicose nas UTIN, a facilidade de manipulação e os baixos custos favorecem sua implementação na prática clínica, o que justifica a utilização de maneira mais difundida da glicose em relação à sacarose.

Situações clínicas nas quais a utilização da SOG é recomendada

Em 2000, Sabrine e Sinha³⁶ realizaram uma pesquisa em 86 UTIN dos Estados Unidos e demonstraram que a analgesia era realizada em menos de 10% das situações clínicas em que havia uma indicação para tal: punção venosa, instalação de cateter central e punção lombar, e em apenas 16% dos casos de procedimentos altamente invasivos tais como a inserção de dreno de tórax. Nos últimos anos, muitos avanços ocorreram na abordagem da dor no período neonatal, mas, procedimentos que causam dor leve a moderada ainda tendem a ser pouco valorizados na rotina das unidades e conseqüentemente subtratados. A glicose por sua vez é um dos recursos potencialmente mais indicados nestas situações. Quando a glicose oral está associada à sucção não nutritiva, ocorre um sinergismo que pode resultar em um controle mais efetivo dos sinais indiretos de dor^{37,38}.

Para a utilização deste recurso terapêutico associado ao pacificador, é necessário que a via oral não esteja contraindicada como acontece nos casos em que os pacientes estão intubados. A utilização de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP nasal) utilizando pronga nasal, não contraindica a utilização da SOG, uma vez que o volume administrado geralmente não ultrapassa 2ml. As contraindicações da utilização da SOG estão relacionadas às contraindicações e limitações do uso da via oral ou ainda, à limitação dos efeitos proporcionados por essa estratégia analgésica quando, por exemplo, existe necessidade de se instituir ações para o controle da dor intensa.

As complicações descritas relacionadas ao uso da glicose oral como analgésico são muito raras e incluem náuseas, vômitos, distensão abdominal, quedas esporádicas de saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Nenhum estudo demonstrou resultados significativos que contraindicassem a utilização da SOG, exceto nos casos de enterocolite necrosante³⁸. Nesta situação outros recursos para o tratamento da dor

devem ser considerados, inicialmente devido à intensidade da dor associada ao processo (dor intensa), o que tornaria a glicose um tratamento inconsistente, e também em decorrência da contraindicação absoluta da via oral. Wills e colaboradores³⁹ sugeriram uma associação entre a frequência da administração de sacarose e enterocolite necrosante, porém essa observação não tem sido evidenciada na prática clínica.

Johnston e colaboradores⁴⁰ chamaram a atenção para o fato do uso de um número aumentado de doses de sacarose para analgesia em recém-nascidos com menos de 31 semanas de idade gestacional poder resultar em comprometimento do desenvolvimento motor, do vigor, do estado de alerta e de orientação com 36 semanas. Estes achados não são clinicamente significativos, porém, têm sido mais investigados.

Os procedimentos nos quais a SOG tem sido utilizada na prática clínica são: punção venosa e arterial, punção do calcânhar, punção lombar, instalação de cateter percutâneo, disseções venosas, injeções subcutâneas e intramusculares, remoção de adesivos e fitas da pele e remoção de drenos. Os quadros 1, 2 e 3 descrevem os ensaios clínicos realizados até o momento que utilizaram a glicose oral como recurso terapêutico no controle da dor em recém-nascidos e estão agrupadas de acordo com os procedimentos avaliados: punção venosa, punção do calcânhar e outros procedimentos respectivamente.

Considerações finais

A administração de SOG parece ser eficaz e segura no controle da dor durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada nas unidades de terapia intensiva neonatais, os efeitos adversos são raros e o mecanismo de ação ainda não está descrito de maneira consistente na literatura. A indicação da SOG durante punções venosas é bem descrita e durante punções de calcânhar parece ser o método mais eficaz de controle da dor especialmente quando associado à sucção não nutritiva, com resultados favoráveis na maior parte dos estudos. O consenso sobre prevenção e manejo da dor em recém-nascidos de 2001⁶ bem como o guia para procedimentos dolorosos em recém-nascidos de 2009⁴⁴, recomendam também a utilização de sacarose como adjuvante durante a punção arterial, a punção lombar e a inserção de cateter percutâneo associada a outros métodos tais como analgesia tópica e sistêmica devido à intensidade da dor gerada por estes procedimentos. O fenômeno da hiperalgesia não foi associado à utilização ou não da SOG⁴⁵. Não é possível concluir se a glicose ou a sacarose é mais

efetiva no controle da dor neonatal, porém estudos conduzidos com a utilização de sacarose estão disponíveis em maior número que os conduzidos com a glicose. No Brasil, a glicose é mais utilizada na prática clínica pela sua disponibilidade e praticidade e atualmente, muitas unidades vêm utilizando a glicose oral como estratégia de controle da dor. Porém, o que se observa é uma falta de critérios de indicação decorrente da ausência de protocolos bem estabelecidos, resultando em uso excessivo bem como na falta de uniformidade de concentrações e volumes. Esta consideração necessita reflexão uma vez que a possibilidade de indução de tolerância está por ser definida e ainda, que pode ser possível utilizar dosagens menores sem que o efeito desejado seja comprometido, minimizando ainda mais as possibilidades de efeitos adversos. A necessidade de estabelecer alternativas de controle da dor combinando intervenções farmacológicas e não farmacológicas tem por objetivo tratar de maneira mais eficaz as experiências dolorosas às quais estes pacientes são submetidos e minimizar os danos imediatos e tardios da dor não tratada.

Referências

1. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000; 77:69-82.
2. Simons SH, van Dejk M, Anand KJS, Roojthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1058-64.
3. Grunau R. Early pain in preterm infants: a model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002; 29:373-94.
4. Morison SJ, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Relationships between behavioral and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm infants. *Clin J Pain* 2001; 17:350-8.
5. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain* 2006; 11:139-52.
6. Anand KJS. International evidence-based group for neonatal pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:173-80.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society and Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Paediatrics* 2006; 118:2231-41.
8. Leslie A, Marlow N. Non-pharmacological pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:246-50.
9. Abad F, Diaz NM, Domenech E, Robayna N, Rico J. Oral sweet solution reduce pain-related behavior in preterm infants. *Acta Paediatr* 1996; 85:854-8.
10. Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev* 1999; 55:211-8.

11. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomized trial of analgesic effects of sucrose, glucose and pacifiers in term neonates. *BJM* 1999; 75:1393-7.
12. Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics* 2002; 110:389-93.
13. Abad F, Díaz-Gómez NM, Domenech E, González D, Robayna M, Feria M. Oral sucrose compares favorably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonates. *Acta Paediatr* 2001; 90:160-5.
14. Deshmuck LS, Udani RH. Analgesic effect of oral glucose in preterm infants during venepuncture - A double blind, randomized, controlled trial. *J Trop Pediatr* 2002; 48:138-41.
15. Lindh V, Wiklund U, Blonquist HK, Hakansson S. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants. *Pain*. 2003; 104:381-8.
16. Bauer K, Kettler J, Hellwig M, Laurenz M, Versmold H. Oral glucose before venepuncture relieves neonates of pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure and heart rate. *Pediatr Res* 2004; 55:695-700.
17. Okan F, Coban A, Ince Z, Yapici Z, Can G. Analgesia in preterm newborns: the comparative effects of sucrose and glucose. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1017-24.
18. Freire NBS, Garcia JBS, Lamy ZC. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain* 2008; 139:28-33.
19. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremier R, et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20:216-21.
20. Shah A, Taddio A, Ohlsson A. Randomized controlled trial of paracetamol of heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:F209-F11.

21. Barr RG, Pantel MS, Young SN, Wright JH, Hendricks LA, Gravel R. The response of crying newborns to sucrose: is it a sweetness effect? *Physiol Behav* 1999; 66:409-17.
22. Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and no-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Res Manag* 2001; 6:21-8.
23. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses* 1995; 20:29-35.
24. Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI. "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F146-F7.
25. Barr RG, Young SN, Wright JH, Cassidy KL, Hendricks L, Bedard Y, et al. "Sucrose analgesia" and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16:220-5.
26. Bergmann F, Lieblich I, Cohen E, Ganchrow JR. Influence of intake of sweet solutions on the analgesic effect of a low dose of morphine in randomly bred rats. *Behav Neural Biol* 1985; 44:347-53.
27. Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics* 2005; 115:1004-7.
28. Anand KJS, Barton BA, McIntosh N, Langercrantz H, Pelausa E, Young TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal outcome and prolonged analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:331-8.
29. Akçam M, Ormeci AR. Oral hypertonic glucose spray: a practical alternative for analgesia in the newborn. *Acta Paediatr* 2004; 93:1330-3.
30. Eriksson M, Finnstrom O. Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain relief? *Acta Paediatr* 2004; 93:246-9.

31. Gradin M. Effect of oral glucose on the heart rate of healthy newborns. *Acta Paediatr* 2005; 94:324-8.
32. Stevens B, Yamanda J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD001069.
33. Isik U, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D. Comparison of oral glucose and sucrose solutions on pain response in neonates. *J Pain* 2000; 1:275-8.
34. Guala A, Pastore G, Liverani ME, Giroletti G, Gulino E, Meriggi AL, et al. Glucose or sucrose as an analgesic for newborns: a randomized controlled blinded trial. *Minerva Pediatr* 2001; 53:271-4.
35. Taddio A, Yiu A, Smith RW, Katz J, McNair C, Shah V. Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin J Pain* 2009; 25:153-5.
36. Sabrine N, Sinha S. Pain in neonates. *Lancet* 2000; 355:932-3.
37. Blass EM, Watt B. Suckling and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 1999; 83:611-23.
38. Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res* 2002; 51:375-82.
39. Wills DM, Chabot J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60:535-8.
40. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks postconceptional age. *Pediatrics* 2002; 110:523-8.
41. Gradin M, Finnstrom O, Schollin J. Feeding and oral glucose-additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev* 2004; 77:57-65.

42. Bonetto G, Salvatico E, Varela N, Cometto C, Gómez PF, Calvo B. Pain prevention in term neonates: randomized trial for three methods. Arch Argent Pediatr 2008; 106:392-6.
43. Axelin A, Salanterä S, Kijavainen J, Lehtonen L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. Clin J Pain 2009; 25:138-45.
44. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. Acta Paediatr 2009; 98:932-9.
45. Taddio A, Shah V, Atenafu E, Katz J. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. Pain 2009; 144:43-8.
46. Chermont AG, Falcão LF, de Souza Silva EH, de Cássia Xavier Balda R, Guinsburg R. Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants. Pediatrics 2009; 124:1101-7.

Tabela 1: Ensaios clínicos que utilizaram a SOG durante punção venosa

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional	n	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Carbajal R, <i>et al.</i> (1999) ¹¹	Prospectivo, randomizado.	Recém-nascidos a termo.	150	2ml de glicose a 30%	Escala DAN*.	A sacarose, glicose e pacificador apresentaram efeito analgésico, sendo o pacificador mais efetivo que as soluções adocicadas. Conforme os autores, a associação de soluções adocicadas e pacificador deve ser recomendada.
Eriksson M, Gradin M, Schollin J. (1999) ¹⁰	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento.	Recém-nascidos a termo.	120	1ml de glicose a 30%	Duração do choro, PIPP**, frequência cardíaca e saturação da hemoglobina pelo oxigênio.	A expressão de dor foi similar durante a punção do calcanhar e a punção venosa nos grupos que receberam SOG e a punção venosa demonstrou ser menos dolorosa

						que a punção do calcanhar quando a glicose não foi administrada. A frequência cardíaca aumentou no grupo que recebeu glicose (sucção mais vigorosa e esforço do recém-nascido durante o ato de sugar) quando comparado ao grupo que recebeu placebo.
Deshmukh LS, Udani RH. (2002) ¹⁴	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento.	Recém-nascidos com IG entre 28 a 37 semanas e com idade pós-natal de dois a	60	2ml de glicose a 10% e 25%	Frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, tempo do primeiro choro.	Não houve diferença quanto a frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Houve diminuição do tempo de duração do primeiro choro no grupo que

		sete dias.				recebeu glicose comparado ao grupo placebo.
Bauer K, <i>et al.</i> (2003) ¹⁶	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento.	Recém-nascidos com IG entre 31 a 42 semanas e com idade pós-natal de um a sete dias.	58	2ml ou 0,4ml de glicose a 30%	PIPP**, tempo de choro, calorimetria indireta, frequência cardíaca e consumo de oxigênio (VO ₂).	2ml de glicose a 30% é eficaz no controle da dor durante a punção venosa e o estresse da manipulação necessária à punção resulta em aumento do consumo de oxigênio e da energia gasta. Os autores consideram que a manipulação mínima deve ser considerada e que a utilização combinada de sucção não nutritiva deve ser recomendada.
Gradin M, Finnstrom	Randomizado,	Recém-nascidos	120	1ml de glicose	PIPP**, tempo de	A glicose reduz a dor durante a

O, Shollin J. (2004) 41	controlado, com duplo mascaramento.	a termo.		a 30%	choro, EVA*** (que os pais respondiam acerca da dor dos filhos).	punção venosa em recém-nascidos a termo. Segundo os autores a sucção ao seio momentos antes da intervenção deve ser recomendada.
Gradin M. (2005) ³¹	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém- nascidos com IG entre 36 e 42 semanas	70	1ml de glicose a 30%	Frequência cardíaca	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu glicose quando comparado ao que recebeu placebo.

*DAN: Douleur Aiguë Du Nouveau-né (Escala de dor aguda do recém nascido) / ** PIPP: Premature Infant Pain Profile (Perfil de dor do prematuro) / *** VAS (EVA): Visual analogue scale (Escala Visual Analógica)

Tabela 2: Ensaios clínicos que utilizaram a SOG durante punção do calcanhar

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional	n	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Eriksson M, Gradin M, Schollin J. (1999) ¹⁰	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	120	1 ml de glicose a 30%	Duração do choro, PIPP*, frequência cardíaca e saturação da hemoglobina pelo oxigênio.	A expressão de dor foi similar durante a punção do calcanhar e a punção venosa nos grupos que receberam SOG e a punção venosa demonstrou ser menos dolorosa que a punção do calcanhar quando a glicose não foi administrada. A frequência cardíaca aumentou no grupo que recebeu glicose (sucção mais vigorosa e esforço do recém-nascido durante o ato de sugar) quando comparado ao grupo que recebeu placebo.
Isik U, et al.	Randomizado	Recém-	113	2 ml de glicose	Tempo de choro, retorno ao	Foram comparados sacarose, glicose e

(2002) ³³	placebo controlado.	nascidos a termo.		a 10% ou 30%	basal, frequência cardíaca máxima, e alterações da frequência cardíaca no 1º, 2º e 3º minuto.	placebo. A sacarose foi mais efetiva que a glicose no controle da dor quando analisado tempo de choro.
Akcam M, Ormeci AR. (2004) ²⁹	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 37 a 42 semanas.	60	0,5ml de glicose a 30%	DAN**.	Uma dose de 0,5ml de glicose a 30% foi efetiva no controle da dor quando administrada na forma de spray ou seringa quando comparada ao placebo.
Eriksson M, Finnstrom O. (2004) ³⁰	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	57	1ml de glicose a 30%	Tempo de choro, PIPP* e frequência cardíaca.	A administração de doses repetidas de 1ml de glicose a 30% durante três dias antes da punção de calcanhar não diminuiu o efeito analgésico da mesma durante o procedimento em recém-nascidos a termo quando comparado ao grupo placebo (água

						estéril).
Gradin M, Schollin J. (2005) ²⁷	Prospectivo, randomizado, placebo controlado.	Recém- nascidos a termo.	30	1ml de glicose a 30%	PIPP*, tempo médio de choro e frequência cardíaca.	A administração do antagonista de opióide não diminuiu o efeito analgésico da glicose oral durante a punção de calcânhar.
Gradin M (2005) ³¹	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém- nascidos com IG entre 36 e 42 semanas.	70	1ml de glicose a 30%.	Frequência cardíaca.	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu glicose quando comparado ao que recebeu placebo.
Okan F, et al. (2007) ¹⁷	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém- nascidos com IG menor que	31	2ml de glicose a 20%	NFCS***, tempo de choro, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação da hemoglobina pelo oxigênio.	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu placebo quando comparado ao que recebeu glicose ou sacarose; não houve diferença da frequência

	.	37 semanas.				respiratória e da saturação da hemoglobina pelo oxigênio entre os grupos, e o escore da escala NFCS*** foi maior no grupo placebo bem como o tempo de choro.
Freire NBS, Garcia JBS, Lamy ZC. (2008) ¹⁸	Randomizado com mascaramento simples.	Recém- nascidos com IG entre 28 a 36 semanas.	95	1ml de glicose a 25%.	Frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, PIPP*, duração das alterações de mímica facial.	Comparou glicose e cuidado canguru. Houve pouca variação entre os grupos na frequência cardíaca e saturação de oxigênio, menor duração de alterações de mímica facial e escores de dor mais baixos no grupo que recebeu cuidado canguru quando comparado ao grupo que recebeu glicose oral.

Bonetto G, et al. (2008) ⁴²	Randomizado com duplo mascaramento .	Recém-nascidos com IG maior que 36 semanas e com idade pós-natal entre 24h e 30 dias de vida.	76	1ml de glicose a 25%.	NIPS**** e PIPP*	Foi comparada a glicose, EMLA e paracetamol durante a punção de calcanhar. O grupo que recebeu glicose teve escores de dor mais baixos. O paracetamol e o EMLA não demonstraram efetividade no controle da dor.
Axelin A, Salantera S, Kirjavainen J. (2009) ⁴³	Prospectivo, randomizado, placebo controlado.	Recém nascidos prematuros com IG entre 28 a	20	0,2ml de glicose a 24%.	PIPP*	Comparou o aconchego dos pais, glicose, opióide e placebo em recém nascidos prematuros. A média de escore de acordo com a escala PIPP* foi menor no grupo que recebeu glicose e aconchego dos pais

		32 semanas				quando comparado com placebo. O opióide teve resultado igual ao do placebo nos dois procedimentos. Segundo os autores o aconchego dos pais deve ser considerado como estratégia de controle da dor.
--	--	------------	--	--	--	---

*PIPP: Premature Infant Pain Profile (Perfil de dor do prematuro) / **DAN: Douleur Aiguë Du Nouveau-né (Escala de dor aguda do recém nascido) / ***NFCS: neonatal facial Coding System (Sistema de Codificação Facial de Dor) / **** NIPS: Neonatal Infant Pain Scale (Escala de Dor Neonatal).

Tabela 3: Ensaios clínicos que utilizaram a SOG durante outros tipos de intervenções dolorosas

Estudo	Procedimento	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	n	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Carbajal R, et al. (2002) ¹²	Injeção subcutânea	Prospectivo, randomizado	Recém-nascidos com IG menor ou igual a 32 semanas e com menos de 48h de vida	40	0,3ml de glicose a 30%	Escala DAN*	A dose de 0,3ml de SOG a 30% é efetiva no controle da dor e no grupo em que a administração foi realizada com auxílio do pacificador, os escores de dor tenderam a ser menores.
Lindh V,	Imunização	Randomizado,	Lactentes	90	1ml de	EVA** (realizada	A combinação de EMLA e glicose é

et al. (2003) ¹⁵	(DPT)	controlado, com duplo mascaramento	com três meses de vida		glicose a 30%	pelos pais e enfermeira) e escala comportamental de dor modificada, tempo de latência e duração do choro	mais efetiva no controle da dor em lactentes durante a imunização aos três meses de vida quando comparada à administração de EMLA e placebo.
Axelin A, Salantera S, Kirjavain en J. (2009) ⁴³	Punção de calcanhar e aspiração faríngea	Prospectivo, randomizado, placebo controlado	Recém nascidos prematuros com IG entre 28 e 32 semanas	20	0,2ml de glicose a 24%	PIPP***	Comparou o aconchego dos pais, glicose, opióide e placebo em recém-nascidos prematuros. A média de escore de acordo com a escala PIPP foi menor no grupo que recebeu glicose e aconchego dos pais quando comparado com placebo, o opióide teve resultado igual ao do placebo nos dois

							procedimentos. O aconchego dos pais deve ser considerado como estratégia de controle da dor.
Chermont AG, Falcão LF, de Souza Silva EH, et AL ⁴⁶ .	Injeção intramuscular de vacina contra hepatite B	Prospectivo, randomizado, parcialmente mascarado	Recém nascidos a termo saudáveis	640	1 ml de Dextrose a 25%	NIPS, PIPP e NFCS	Comparou dextrose oral e contato pele a pele. O uso de solução oral de dextrose a 25% reduziu a duração do procedimento doloroso na população estudada. O contato pele a pele reduziu a dor e sua duração. A combinação das duas medidas analgésicas foi mais efetiva que cada uma isoladamente em recém nascidos a termo saudáveis.

*DAN: Douleur Aiguë Du Nouveau-né (Escala de dor aguda do recém nascido)/ ** VAS (EVA): Visual Anaogue Scale (Escala Visual Analógica) / *** PIPP:Premature Infant Pain Profile (Perfil de dor do prematuro).

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar o uso da mistura eutética de anestésico local (EMLA[®]) e da solução oral de glicose a 25%, bem como o sinergismo entre as intervenções, no controle da dor em recém-nascidos pré-termos durante a instalação de cateter central de inserção periférica (PICC).

4.2 Objetivos específicos

- Identificar as alterações no escore NIPS em cada etapa do procedimento e realizar comparações entre a NIPS nessas diferentes etapas e entre os diferentes grupos de intervenção;
- identificar as alterações fisiológicas (frequência cardíaca, pressão arterial e saturação da hemoglobina pelo oxigênio) em cada etapa do procedimento e compará-las nas diferentes etapas do procedimento, bem como entre os diferentes grupos de tratamento;
- detectar a presença de choro e relacionar sua presença com cada etapa do procedimento;
- comparar a presença de choro entre os diferentes grupos de tratamento.
- analisar a correlação entre as alterações fisiológicas e o escore da NIPS na presença de dor;
- verificar a confiabilidade interavaliador da aplicação da NIPS;

- identificar a presença de efeitos adversos relacionados ao uso do EMLA® (vasoconstrição local, dermatite nos locais de aplicação e sinais indiretos de metemoglobinemia);
- identificar a presença de efeitos adversos relacionados ao uso da solução oral de glicose (vômitos, distensão abdominal);
- comparar o índice sucesso da instalação do cateter percutâneo entre os grupos de tratamento.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Pacientes

5.1.1 Faixa Etária

Recém-nascidos pré-termo com idade gestacional maior ou igual a 28 semanas e menor que 37 semanas, calculada de acordo com a data da última menstruação e/ou ultra-som precoce na gestação.

5.1.2 Procedência dos pacientes

Foram estudados trinta recém-nascidos com indicação clínica de instalação de cateter central percutâneo, internados nas unidades neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais ou do Hospital Júlia Kubitschek no período de fevereiro de 2009 a março de 2010.

5.1.3 Critérios de inclusão

- Recém-nascidos pré-termo com idade gestacional entre 28 e 36 semanas;
- admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Júlia Kubitschek ou na Unidade de Cuidados Progressivos Neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais;
- indicação clínica de instalação de cateter central percutâneo;

- recém-nascidos na primeira semana de vida (1° ao 7° dia de vida);
- assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis.

5.1.4 Critérios de exclusão

- Grandes malformações congênitas;
- Apgar no quinto minuto menor ou igual a quatro;
- diagnóstico clínico de disfunção neuromuscular;
- sepse;
- instabilidade hemodinâmica;
- uso de analgesia e/ou sedação em *bolus* ou infusão contínua nas últimas 48 horas antes do procedimento;
- recém-nascidos filhos de mães usuárias de drogas ilícitas;
- diagnóstico de enterocolite necrosante;
- recém-nascidos em uso de ventilação mecânica;
- presença de lesão de pele nos locais de punção;
- tratamento com agentes indutores de metemoglobinemia tais como sulfonamidas, acetaminofeno, fenobarbital e fenitoína;
- necessidade de punção em locais diferentes dos previamente selecionados para aplicação do anestésico tópico.

5.2 Método

5.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, com triplo mascaramento.

5.2.2 Randomização

Foi realizada uma randomização mascarada utilizando uma tabela de números aleatórios para um dos três tratamentos: a) EMLA[®] associado à glicose (n=9); b) EMLA[®] associado ao placebo da glicose (água bidestilada) (n=9) e c) glicose associada ao placebo do EMLA[®] (n=12). Os pacientes e seus responsáveis, a equipe das unidades neonatais (médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem), a pesquisadora, o segundo avaliador (avaliação feita por vídeo gravado) e o responsável pela análise estatística não sabiam em que grupo de tratamento cada paciente estava alocado. Apenas o farmacêutico responsável pelo preparo da glicose e do creme sabia acerca da alocação dos grupos. O creme placebo tinha propriedades semelhantes ao creme original (cor, consistência e odor) impossibilitando a diferenciação pela pesquisadora. O EMLA[®] e o creme placebo foram acondicionados em sachês contendo 10 g e a glicose e seu placebo (água bidestilada) foram acondicionados em ampolas âmbar de 5 ml.

A área selecionada para aplicação do creme era demarcada usando um molde circular de 4cm² correspondendo a 0,6 g do creme. Após aplicação do creme, a região era coberta com uma fita hipoalergênica por 60 minutos. A glicose ou a água bidestilada eram administradas em um volume de 2 ml na região dorsal da língua do recém-nascido associada a um pacificador (dedo enluvado), dois minutos antes do início da etapa de antisepsia do membro. A inserção do PICC não foi realizada pela pesquisadora que ficou responsável pela avaliação das variáveis analisadas: escala NIPS, frequência cardíaca (FC), pressão

arterial (PA) e saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂). Três enfermeiras treinadas e certificadas na inserção do PICC realizaram o procedimento de instalação do cateter. A punção era realizada em uma das duas áreas previamente selecionadas nas quais o creme havia sido aplicado. Foram selecionadas apenas veias dos membros superiores e foi utilizado o cateter siliconado VIGON[®] 24G(2F); (Vygon, Aachen, Germany).

Seis períodos de observação foram considerados durante o procedimento: (T1) tempo basal, quando o recém-nascido estava há, no mínimo, 15 minutos sem ser manipulado; (T2) seleção da veia e aplicação do creme; (T3) antisepsia da pele e aplicação do garrote; (T4) punção; (T5) progressão do cateter; (T6) retorno ao basal, 15 minutos após o término do procedimento.

As punções foram realizadas somente nas duas áreas previamente selecionadas para aplicação do creme e caso fossem necessária mais de três punções para inserir o cateter, os tempos T5 e T6 não foram analisados.

A instalação do cateter foi considerada bem sucedida quando a medida previamente estabelecida para introdução do cateter foi alcançada e o curativo oclusivo realizado.

5.2.3 Avaliação da dor e monitoração

A resposta à dor durante o procedimento foi avaliada através da aplicação da escala de dor do neonato e lactente (*Neonatal Infant Pain Scale - NIPS*) (LAWRENCE *et al*, 1993), durante todas as etapas do procedimento (T1 a T6). A NIPS é uma escala mista (comportamental e fisiológica) que contempla seis indicadores (choro, expressão facial, padrão respiratório, movimentação de

pernas e braços e estado de consciência) e a pontuação varia de zero a sete. Escores maiores ou iguais a quatro indicam presença de dor.

Paralelamente à avaliação da NIPS, parâmetros fisiológicos associados à dor foram avaliados: FC, SpO₂ e PA utilizando um monitor multiparâmetros Dixtal[®] 2010 LCD; (Dixtal[®] Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brasil). (APÊNDICE A)

Para detectar a variabilidade interavaliador, o procedimento foi filmado utilizando uma câmera digital modelo Sony[®] DSC-T20; (Sony[®], Tokyo, Japan) sendo a dor pontuada de acordo com a NIPS por outro pesquisador (uma enfermeira previamente treinada na utilização da escala) (APÊNDICE B).

A presença do choro foi da mesma forma, avaliada em cada etapa do procedimento (T1 a T6).

5.2.4 Variáveis para análise

- As alterações no escore NIPS durante as diferentes etapas do procedimento;
- as alterações de frequência cardíaca durante as diferentes etapas do procedimento;
- as alterações na saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante as diferentes etapas do procedimento;
- as alterações na pressão arterial durante as diferentes etapas do procedimento;
- a presença de choro durante as diferentes etapas do procedimento;
- a presença de efeito vasoconstritor local após aplicação do creme;
- a presença de dermatite nos locais de aplicação do creme;
- a presença de sinais indiretos de metemoglobinemia durante o procedimento (episódios de cianose);
- a presença de náuseas e vômitos durante o procedimento;
- o sucesso na inserção do cateter em até três tentativas.

5.2.5 Aspectos éticos

Os responsáveis pelos pacientes que participaram da pesquisa foram orientados em relação à natureza da pesquisa através do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Aos responsáveis foi garantido o direito de recusa quanto à participação dos filhos na pesquisa sem que o recém-nascido tivesse qualquer prejuízo na condução do seu atendimento, e o procedimento seria então efetuado conforme o protocolo da unidade. Este projeto foi submetido e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e da UFMG. (ANEXO)

O estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

5.2.6 Análise estatística

A amostra foi previamente calculada para que fosse possível detectar uma diferença de dois pontos na escala NIPS entre os três grupos de tratamento (EMLA[®] associado à glicose; EMLA[®] associado ao placebo da glicose (água bidestilada) e glicose associada ao placebo do EMLA[®]), o que foi considerado clinicamente significativo pelos autores. Baseado em estudo prévio (LAGO *et al.*, 2008), e com a finalidade de detectar uma diferença maior ou igual a 25% nos escores da NIPS entre os grupos de tratamento uma amostra de nove pacientes em cada grupo seria necessária considerando-se um poder amostral de 90% (beta 10%) e um grau de significância estatística (alfa) de 5%.

Em um primeiro momento, a análise estatística objetivou a caracterização da amostra, sendo utilizadas medidas descritivas (média e desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e distribuições de freqüências para as variáveis qualitativas.

Foi realizado o teste de Levene para testar homogeneidade dos grupos de tratamento (EMLA[®] mais glicose; EMLA[®] mais placebo da glicose; glicose mais placebo do EMLA[®]) em relação às variáveis demográficas (idade materna, idade gestacional, peso de nascimento, dias de vida, Apgar no primeiro e quinto minutos de vida).

O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a distribuição das variáveis. Como foi demonstrado que as mesmas não apresentavam uma distribuição Gaussiana, análises não paramétricas foram realizadas.

O teste Kruskal-wallis foi usado para comparação das medianas de grupos independentes em relação às variáveis (NIPS, FC, PA e SpO₂) em cada etapa do procedimento.

O teste de Friedman foi usado para comparar medianas de grupos pareados de medidas e o teste Wilcoxon foi usado para comparações múltiplas.

A confiabilidade interexaminador para a variável NIPS foi avaliada utilizando o coeficiente *Kappa*.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para determinar a correlação entre a NIPS e os parâmetros fisiológicos.

Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) V. 17.0, para Windows (SPSS, Chicago, USA) (ARGYROUS, 2006).

Um valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado significativo (ARMITAGE, BERRY, 2002).

REFERÊNCIAS

ARGYROUS, G. Statistics for research with a guide to SPSS. 2 th Ed. London. Sage, 2006

ARMITAGE, P; BERRY, G; MATTHEWS, J.N.S. Statistical methods in medical research. 4 th Ed. Oxford. Blackwell, 2002.

LAGO, P. *et al.* Remifentanil for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: a randomized controlled trial. London: **Pediatr Anesth**, v. 18, n. 8, p. 736-44, 2008.

LAWRENCE, J. *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. United States: **Neonatal Netw**, v. 12, n. 6, p. 59-66, 1993.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Artigo original

6.1.1 Effectiveness of oral glucose and lidocaine-prilocaine cream for pain relief during peripherally inserted central catheter placement in preterm neonates: a randomized triple-masked controlled study.

Effectiveness of oral glucose and lidocaine-prilocaine cream for pain relief during peripherally inserted central catheter placement in preterm neonates: a randomized triple-masked controlled study

Juliana de Oliveira Marcatto, RN^{1,2}; Paula Cristina Barcelos Vasconcelos, RN³;
Claudirene Milagres Araújo, RN^{1,2}; Eduardo Carlos Tavares, MD, PhD^{1,6}; Yerkes
Pereira e Silva, MD, PhD^{1,4,5}.

¹Department of Pediatrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

²Department of Nursing, José do Rosário Vellano University – UNIFENAS, Belo Horizonte, Brazil.

³Department of Nursing, Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁴Department of Neonatology, Julia Kubitschek Hospital - FHEMIG, Belo Horizonte, Brazil.

⁵Department of Anesthesia, Lifecenter Hospital, Belo Horizonte, Brazil.

⁶FUMEC University, Belo Horizonte, Brazil

Running title: EMLA[®] *versus* glucose for PICC insertion

Corresponding author:

Juliana de Oliveira Marcatto, RN

Rua Guilherme de Almeida 435, Apto. 102. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;
30350230. Tel: + 55 31 86860470. Fax: +55 31 34265334.

E-mail: julianamarcatto@uol.com.br

Summary

Treatment with EMLA[®] cream, oral glucose or both was not different and also not efficient to reduce pain during puncture in PICC placement in neonates.

Abstract

Peripherally inserted central catheter (PICC) placement is a necessary and recurrently painful intervention in preterm neonates. Oral glucose has proven more effective than EMLA[®] for the treatment of minor painful procedures but, to date, there are no systematic studies comparing the efficacy of EMLA[®] and oral glucose for PICC placement in neonates. The primary outcome was the detection of a two-point difference in the NIPS score between the treatment groups (EMLA[®], glucose, EMLA[®] plus glucose) during the puncture time of PICC insertion. A sample size of nine patients in each group was determined to have a 90% power to detect this clinical effect. Thirty preterm neonates were randomly assigned to three treatment groups: EMLA[®] plus bidistilled water (n=9); glucose plus placebo cream (n=12) and EMLA[®] plus glucose (n=9). Six observation periods were established during the procedure: (T1) baseline; (T2) cream application; (T3) application of antiseptic sterile drapes and tourniquet; (T4) puncture; (T5) progression of the catheter and (T6) recovery phase. In each time NIPS score and physiological parameters were evaluated. There was no significant statistical difference between the three groups considering the primary outcome and the same for the physiological parameters. However, there were important differences considering NIPS scores from baseline compared to T3, T4 and T5 periods ($p < 0.05$). All of these treatments were equally inefficient in reducing pain during PICC insertion and since NIPS scores were in the moderate pain range independently of the treatment used the authors state that other strategies have to be considered for this procedure.

Key words: lidocaine-prilocaine cream, neonate, oral glucose, pain, percutaneous intravenous central catheter.

Effectiveness of oral glucose and lidocaine-prilocaine cream for pain relief during peripherally inserted central catheter placement in preterm neonates: a randomized triple-masked controlled study

Introduction

The control of pain in neonates is an important concern. There is a growing body of evidence demonstrating that besides the acute changes stemming from multiple painful and stressful events experienced by neonates born prematurely, there may also be cerebral architecture changes with long-lasting adverse effects [5, 11, 32]. Adequate pain management requires an accurate pain assessment. In the neonatal period, this problem is aggravated by the impossibility of self-reports, which makes the assessment necessarily indirect and normally estimated by physiological and behavioral indicators [3].

Preterm neonates experience a large number of painful procedures during their stay in the Neonatal Intensive Care Units (NICUs). These procedures are often not accompanied by satisfactory analgesia [34, 37]. Peripherally inserted central catheter (PICC) insertion is a necessary, painful intervention employed recurrently to provide a secure venous access for medication and parenteral nutrition to preterm neonates [25]. The intensity of pain suffered by neonates due to this procedure remains the subject of debate [4, 9, 25, 29, 41].

A variety of pharmacological and non-pharmacological methods have been tried for pain alleviation in preterm neonates. Oral glucose has been the most frequently studied intervention for pain control during minor to moderate painful procedures in NICUs [8, 15, 20, 22, 23, 31]. Glucose is a monosaccharide, the action mechanism of which is widely accepted as inducing the release of endogenous endorphins [12, 18]. Another

strategy routinely used for painful procedures is the use of local anesthesia, such as EMLA[®] cream, which is an eutectic mixture of 2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine. EMLA[®] cream is a topical anesthetic recommended for use 60 minutes prior to the intervention, which is why it should only be considered for non-urgent procedures [28]. In previous studies, oral glucose has proven more effective than EMLA[®] for the treatment of minor painful procedures in NICUs [1,13]. To date, there are no systematic studies comparing the efficacy of EMLA[®] and oral glucose for PICC insertion in neonates. Moreover, there is as yet no ideal strategy for pain relief during PICC insertion in preterm neonates. The few studies in the literature on this topic generally relate PICC insertion to venous puncture [1, 2, 21, 26, 30]. Actually, PICC insertion requires more than puncture *per se* and the aspects involved in the procedure lead to a longer stressful and perhaps painful handling of the neonate [9].

The aim of the present study was to determine whether 25% oral glucose or EMLA[®] cream is a better strategy for controlling pain in preterm neonates undergoing PICC insertion.

Methods

Patients

A randomized, triple-masked, controlled trial was conducted at two tertiary NICUs (Neonatal Division of the Hospital of the Federal University of Minas Gerais in Belo Horizonte, Brazil; Neonatal Division of Julia Kubitschek Hospital in Belo Horizonte, Brazil). Participants were recruited between February 2009 and March 2010 and included thirty preterm neonates (≥ 28 and < 37 weeks of gestational age) during the first week of life with a clinical indication for PICC placement. The study was approved by the Research Ethics Committee of both institutions and written informed consent

was obtained from the persons responsible for the patients. The following were the exclusion criteria: major congenital anomalies; 5-min Apgar score ≤ 4 ; neuromuscular dysfunction; sepsis; hemodynamic instability; use of analgesia or sedative medications in the 48 h prior to the study; neonates of mothers taking illicit drugs; necrotizing enterocolitis; use of mechanical ventilation; skin lesions; concomitant treatment with agents able to cause methemoglobinemia; and the need for puncture in sites other than the two previously selected sites.

Randomization and blinding

The infants were randomized sequentially to one of three treatment groups using a random number table: a) EMLA[®] plus placebo (bidistilled water) (n=9); b) glucose plus placebo cream (n=12) and c) EMLA[®] plus glucose (n=9). Caregivers, medical and nursing staff, outcome assessors, statistician and investigators were masked to the allocation of the study groups. Only the pharmacists responsible for the preparation of the drugs were aware of the allocation and ensured that the preparations for each group could not be differentiated. Each study drug was identical, colorless and odorless. The EMLA[®] and placebo creams were prepared in 10-g packages. The glucose and water were prepared in 5-ml amber vials. Each set of two treatment “drugs” was placed inside an unlabeled envelope by the pharmacist in accordance with the previous randomization.

Procedure

The area where the cream was to be applied was outlined prior to the procedure using a template (4 cm² corresponding to 0.6 g). The cream was covered with a hypoallergenic dressing and removed after 60 minutes. Glucose or water was administered in amounts of 2 ml on the dorsal part of the tongue with a pacifier two minutes prior to initiating the

phase of skin preparation. PICC insertion was not performed by the researcher responsible for the assessment of the variables and was inserted in the most suitable site (previously selected and prepared) by nurses (three) trained and certified in PICC insertion. Only arm veins were selected. The PICC was a 24-gauge 2-French silicone catheter (Vygon, Aachen, Germany).

Six observation periods were established during the procedure: T1) baseline, lasting at least 15 minutes without any kind of handling of the neonate; T2) cream application; T3) application of antiseptic sterile drapes and tourniquet; T4) puncture; T5) progression of the catheter and dressing application (transparent film); and T6) recovery phase, lasting 15 minutes after completing the procedure.

Pain assessment and monitoring

Pain-related responses to PICC were evaluated using the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) in each observation period (T1 to T6). The NIPS is a composite (behavioral and physiological) scale containing six items (facial expression, crying, breathing pattern, arm and leg movements and state of arousal) and scored from 0 to 7 [27]. Previous studies have validated and confirmed its sensitivity and specificity for acute procedures in neonates [16, 25, 36, 42]. Pain is assumed when score is ≥ 4 . To determine inter-observer variability, the procedures were videotaped using a digital camera (Sony model DSC-T20, Tokyo, Japan) and the NIPS scores were determined by another researcher (a nurse previously trained in the use of the scale) blind to the treatment of each patient.

Physiological parameters related to pain were recorded using a multi-parameter monitor (DX 2010 LCD, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brazil): heart rate (HR), peripheral saturation of hemoglobin with oxygen as measured by pulse oximetry (SpO₂) and noninvasive mean arterial pressure (MAP). The presence of crying was determined

for each observation period. Potential adverse events related to the treatments were also recorded.

Outcomes and variables analyzed

The primary outcome was the detection of a two-point difference in the NIPS score between the three treatment groups (EMLA[®], glucose, EMLA[®] plus glucose) during the puncture time, which was considered to be a significant clinical difference. Based on a previous study[25], a sample size of nine patients in each group was determined to have a 90% power to detect this clinical effect (difference of two points in mean NIPS score), with a significance level (alpha) of 0.05 (two-tailed) [7].

As secondary outcomes, changes in HR, SpO₂, MAP and crying were assessed among the three treatment groups, along with adverse events directly related to the trial interventions, such as skin reactions, local vasoconstriction, indirect signs of methemoglobinemia and vomiting. The most painful periods of the different phases of PICC insertion were identified (based on NIPS scores). The physiological parameters most associated to NIPS scores were evaluated to determine whether there were positive correlations between these variables during the procedure. The ease of PICC insertion was evaluated based on subjective information from the three nurses responsible for this procedure.

Statistical analysis

To characterize the sample, descriptive measures (mean, standard deviation, median, minimum and maximum) were used for the quantitative variables and frequency distribution was used for the qualitative variables. Levene's test was used to test the homogeneity of the three treatment groups in relation to the demographic variables (gestational age, mother age, birth weight, days of life, Apgar at one and five minutes).

The Shapiro-Wilk test was used to test the distribution of the variables and since they had a non-Gaussian distribution, non-parametric analysis was performed. The Kruskal-Wallis test was used to compare medians of the independent groups in relation to the variables (NIPS, HR, MAP and SpO₂) in each predefined phase. The Friedman test was used to compare the medians of the groups for paired measures and the Wilcoxon test was used for multiple comparisons. The inter-observer reliability for the NIPS was determined using the Kappa coefficient. The Spearman rank correlation coefficient was used to assess associations between the NIPS and physiological parameters. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences, V.17.0 for windows, 2006 (SPSS, Chicago, USA) [6]. A p-value of 0.05 or less was considered statistically significant.

Results

Among the 30 preterm neonates assessed for eligibility, 12 patients were allocated to the glucose group, nine patients to the EMLA[®] group and nine patients to the glucose plus EMLA[®] group. More than three puncture attempts were needed for the success of the procedure in four patients; T5 and T6 were not considered in these cases. All parents/guardians of the patients selected consented to their child's participation in the study. The demographic data are displayed in Table 1. As no statistically significant differences were found, the study groups were considered homogeneous. None of the patients was on mechanical ventilation during the procedure.

The variables studied (NIPS, HR, MAP and SpO₂) did not exhibit normal distribution. Thus, non-parametric tests were used (median comparisons). Inter-observer reliability for the NIPS score was determined using the analysis of a trained nurse regarding the previously videotaped procedures. Cohen's Kappa coefficient ranged from 0.41 to 0.66

in the different procedure phases (T1, T2, T3 and T4), suggesting moderate to substantial agreement. There were no statistically significant differences between the three groups regarding the primary outcome (two-point difference in NIPS score) (Figure 1); the same was true for HR, MAP (Figures 2 and 3) and SpO₂ (data not shown).

The patients were stratified based on the treatment received and intra-group differences between the phases of the procedure (T1 to T6) were analyzed using the Friedman test. There were statistically significant differences in NIPS ($p = 0.001$), HR ($p = 0.002$) and MAP ($p = 0.02$) in the EMLA[®] plus glucose group, but not SpO₂ ($p = 0.223$). There were statistically significant differences in NIPS and HR ($p \leq 0.001$) in the EMLA[®] and glucose groups, but not with regard to MAP or SpO₂ ($p > 0.1$). When present, these differences were analyzed separately within each group using Wilcoxon's test and were due mostly to differences between the baseline (T1) and T3, T4 and T5 (Table 2).

Regardless of the treatment, the patients were stratified into two groups based on gestational age: less than 32 weeks ($n=15$) or 32 to 36 weeks ($n=15$). Evaluating puncture time, there was no significant difference in NIPS score between these groups ($p = 1.00$).

Correlations between behavioral (NIPS) and physiological (HR and MAP) parameters were investigated using the Spearman test considering the most painful phases: asepsis and puncture (T3 and T4) together and progression of the catheter (T5). There was no significant correlation between NIPS and MAP in T5 ($p = 0.836$) or in T3 and T4 together ($p = 0.312$). However, there was a significant, moderate correlation (rho value of 0.6) between NIPS and HR in T5 ($p = 0.002$).

The number of punctures needed to achieve successful catheter insertion was evaluated in relation to the three treatment strategies. There were no statistically significant differences between the three groups in the proportion of patients that needed one to three or more attempts for successful insertion ($p > 0.55$). Likewise, the ease of PICC placement (subjectively evaluated by the three nurses responsible for the procedure) was similar between groups.

Crying was assessed excluding the baseline (T1) and the recovery (T6) phases and was present even during asepsis (T3). Crying was present in the majority of patients in the T4 and T5 phases and its incidence was statistically higher than that in cream application phase (T2) ($p < 0.01$). Regarding side effects related to the treatments used, there were no episodes of vomiting, skin reactions, local vasoconstriction or indirect signs of methemoglobinemia.

Discussion

In this study, 0.6 g of cream (EMLA[®] or placebo) was applied to neonates one hour before and an oral solution (25% glucose or placebo) was administered two minutes before skin preparation (T3) for PICC placement. Based on the NIPS scores, there were no differences between treatments with regard to pain.

Four previous trials evaluated topical anesthetics before PICC insertion [9, 17, 29, 41]. Only one study evaluated the use of EMLA[®] for this purpose. Garcia *et al.* compared EMLA[®] to a placebo and found a significant increase in heart rate in the control group, but no significant change in SpO₂ [17]. However, unlike the present study, no behavioral scores were determined and the sample size was very small (only 13 patients in both groups).

Ballantyne *et al.* compared 4% tetracaine gel and a placebo in 49 neonates (28 to 41 weeks of gestational age) undergoing PICC insertion and evaluated facial expressions, Premature Infant Pain Profile (PIPP) score, HR and SpO₂. The authors concluded that tetracaine was ineffective for pain relief during PICC insertion in neonates [9]. The time when the PICC was inserted [2 to 85 days of life (mean=18)] was different to that of the present study [2 to 6 days of life (mean=4)]. There are important differences in the neonatal skin maturation after the first week of life. Moreover, after a long stay in the NICU, a process of habituation/sensitization to nociceptive stimuli from previous exposure to painful procedures may occur among neonates [24].

Lemyre *et al.* describe similar results. The authors evaluated the safety and efficacy of 4% tetracaine gel on pain response in low-birth weight preterm neonates during PICC insertion, with pain assessed using the PIPP score. Fifty-four neonates were included and a 3-point change in the pain score was considered clinically significant. The authors concluded that 4% tetracaine gel was not beneficial in decreasing the pain associated to PICC insertion in neonates [29].

This is the first time that EMLA[®] cream has been compared to glucose alone and in combination with glucose for pain control during PICC placement. Besides the lack of difference between groups regarding the NIPS score, none of the therapies was considered reasonable, as they were unable to decrease the pain scores. This finding is in agreement with the literature, which reports that PICC insertion is unique regarding pain stimuli. The results of the present study reveal that the preparatory and progression phases may be as physiologically and behaviorally destabilizing as venipuncture itself. Inserting a PICC requires more than just a simple skin puncture, as the infant is restrained, a tourniquet is applied and there is extensive cleaning and draping of the sterile field, needle manipulation and advancement of the line, resulting in longer

handling [9]. Previous studies have demonstrated that handling and immobilization lead to behavioral and physiological reactivity [33, 35]. Thus, the skin puncture is unlikely to be the only source of pain during the PICC procedure. In the present study, the phases of asepsis, puncture and progression of the catheter were the most painful phases in comparison to the baseline. Moreover, there were no statistically significant differences between these three phases.

Changes in physiological responses are reported as difficult to interpret because these responses are influenced by other non-harmful stimuli, particularly in ill or premature infants [14]. Garcia *et al.* found a significant increase in heart rate in the control group *versus* EMLA[®] group, but no changes in SpO₂ [17]. For ethical reasons, no complete placebo group was used in the present study and none of the therapies evaluated was able to avoid the increase in HR during the most painful phases. A moderate correlation was found between NIPS and HR only during the progression phase. In a previous randomized, controlled trial, Taddio *et al.* found a significant reduction in heart response during the needle puncture phase of PICC insertion in neonates of all active treatment groups (morphine, tetracaine or both) [11].

It should be pointed out that more prematurely born neonates are less likely to demonstrate behavioral and physiological responses to pain. However, new methods of pain assessment indicate that cortical interpretation may occur even without any behavioral reaction [38]. In the present study, the patients were stratified in order to detect differences in the pain score during the puncture phase between neonates with less than 32 weeks of gestational age and those with 32 to 36 weeks of gestational age, but no statistically significant differences were found.

According to a recent Cochrane review [40], sucrose is safe and effective at reducing procedural pain from single events in minor procedures in NICU, but this therapy has not previously been studied with regard to PICC insertion. In the present study, there was no difference in the pain score between glucose used alone or in combination with EMLA[®] cream. This may be explained by the fact that PICC insertion is not a minor procedure and, therefore, other treatment strategies should be considered. Previous studies have evaluated the use of other options for pain treatment during PICC insertion [25, 41]. Taddio *et al.* found that morphine or the combination of tetracaine and morphine was more effective than no analgesia in reducing pain in ventilated neonates during PICC placement but pain scores did not differ statistically for tetracaine alone *versus* no treatment [41]. More recently, Lago *et al.* conducted a randomized study with 54 neonates comparing a low dose of remifentanyl infusion *versus* a placebo during PICC placement. Both groups also received oral glucose and non-nutritive sucking. The procedure was broken down into separate observation times, as in the present study. The results revealed a significant difference between the remifentanyl and control groups in NIPS and PIPP scores during needle insertion. Moreover, the authors reported no episodes of chest wall rigidity, apnea, bradycardia or hypotension. However, more episodes of desaturation occurred in the remifentanyl group [25]. All these complications must be weighed when deciding whether to use an opioid like morphine or even remifentanyl as an analgesic for PICC placement.

As in the present study (mean NIPS=4.7), Lago *et al.* found a high mean pain score (NIPS=5.0) even during glucose use [25]. Other studies also place PICC insertion within the range of “moderate pain” [8, 9, 29]. Since topical anesthetics and glucose may simply not reduce pain in a clinically meaningful way in preterm neonates undergoing PICC insertion, NICUs should consider adding an alternative therapy such

as a systemic analgesic or other strategy to their protocol. For such, a cost/benefit analysis should be performed regarding the choice of treatment.

Limitations

Although most PICC insertions in clinical practice are performed with no treatment for pain, a placebo control group was not used in the present study for ethical reasons. The authors agree with Belliene and Buonocore that it is a good practice to avoid using pure placebo or no treatment in pain research, especially in trials involving neonates [10].

Another limitation of the study is the fact that we did not record the number of painful procedures neonates had undergone before entering the study, which could influence the intensity of pain reactions [19, 39]. However, only neonates with less than seven days of life were enrolled and both groups had similar gestational and postnatal ages. Furthermore, the effect of other painful procedures during this week was balanced by randomization.

Another point is that the drug was removed from its original package in order to ensure blinding. There is no specific recommendation from the manufacturer on how long the drug remains active once it is removed from the package, but the authors only used packages that clearly preserved their contents.

Finally, although there were no side effects related to EMLA[®] or glucose use, the sample size was too small to substantiate any statement about the side effects of the treatments applied.

Strengths

The sample size was calculated to detect a two-point difference in NIPS score among the three treatment groups during the puncture. Since this was considered one of the

most painful phases of the procedure, the authors can state that there were no differences between the different treatment strategies, considering a 90% power and significance level of 0.05.

The potential confounders were controlled through the randomized controlled trial design. The strict inclusion criteria, fact that the family, patients, research nurse, researchers, staff nurses, all medical personnel and the statistician that analyzed the results were blinded to the allocation of the treatment groups are methodological strong points.

PICC insertion was only performed by three trained, certified nurses who were experienced in PICC insertion.

At present, there is no “gold standard” for pain assessment and the application of a validated measure such as NIPS was chosen. The authors determined inter-observer reliability and the Cohen’s Kappa coefficient suggested moderate to substantial agreement between observers.

Conclusion

A difference of two points or more on the NIPS score was not achieved using EMLA[®] cream, glucose or a combination of both therapies. Furthermore, none of these treatments was effective at reducing pain during PICC placement. The NIPS scores were within the moderate pain range, regardless of the treatment used. Other strategies should be considered to control pain during this procedure.

Table 1 – Demographics characteristic of treatment groups

Characteristics	EMLA[®] plus glucose (n=9)	EMLA[®] (n=9)	Glucose (n=12)	p value*
Mother age (y)	26.6 (7.6)	28.1 (7.3)	26.8 (6.4)	0.652
Gestational age (wk)	32.0 (0.9)	31.4 (2.6)	31.5 (1.9)	0.054
Birth weight (g)	1271.7 (330.5)	1379.4 (454.1)	1430.4 (491.2)	0.676
Sex (M/F)	3/9	5/4	2/7	0.238
Days of life	2.7 (1.4)	4.1 (1.8)	3.8 (1.8)	0.900
Apgar 1 min	7.5 (1 – 9)	7 (2 – 9)	9 (4 - 9)	0.129
Apgar 5 min	9 (7 – 10)	9 (5 – 10)	9 (8 -10)	0.246

Data: mean and (SD) except for Apgar score median (minimum and maximum); * Levene's test

Table 2 – Comparison of NIPS, HR and MAP between differences times of the procedure for the three strategies of treatment.

Procedure times	EMLA [®] plus Glucose			EMLA [®]		Glucose	
	NIPS	HR	MAP	NIPS	HR	NIPS	HR
T1 x T2	0.109	0.260	0.715	0.058	0.037*	0.041*	0.099*
T1 x T3	0.011*	0.008*	0.015*	0.023*	0.011*	0.007*	0.002*
T1 x T4	0.008*	0.011*	0.105	0.007*	0.010*	0.005*	0.004*
T1 x T5	0.017*	0.028*	0.042*	0.016*	0.018*	0.004*	0.050*
T2 x T3	0.235	0.108	0.008*	0.044*	0.109	0.024*	0.018*
T2 x T4	0.084	0.024*	0.192	0.017*	0.213	0.046*	0.034*
T2 x T5	0.139	0.063	0.027*	0.045*	0.027*	0.020*	0.346
T3 x T4	0.122	0.050*	0.120	0.481	0.859	0.787	0.624
T3 x T5	0.066	0.833	0.752	0.108	0.125	0.395	0.450
T4 x T5	0.713	0.398	0,043*	0.044*	0.235	0.413	0.153

T1 - baseline; T2 - cream apply; T3 - asepsis and tourniquet; T4 - puncture; T5 - progression of the catheter and dress apply; T6 - recovery phase.

* p<0.05.

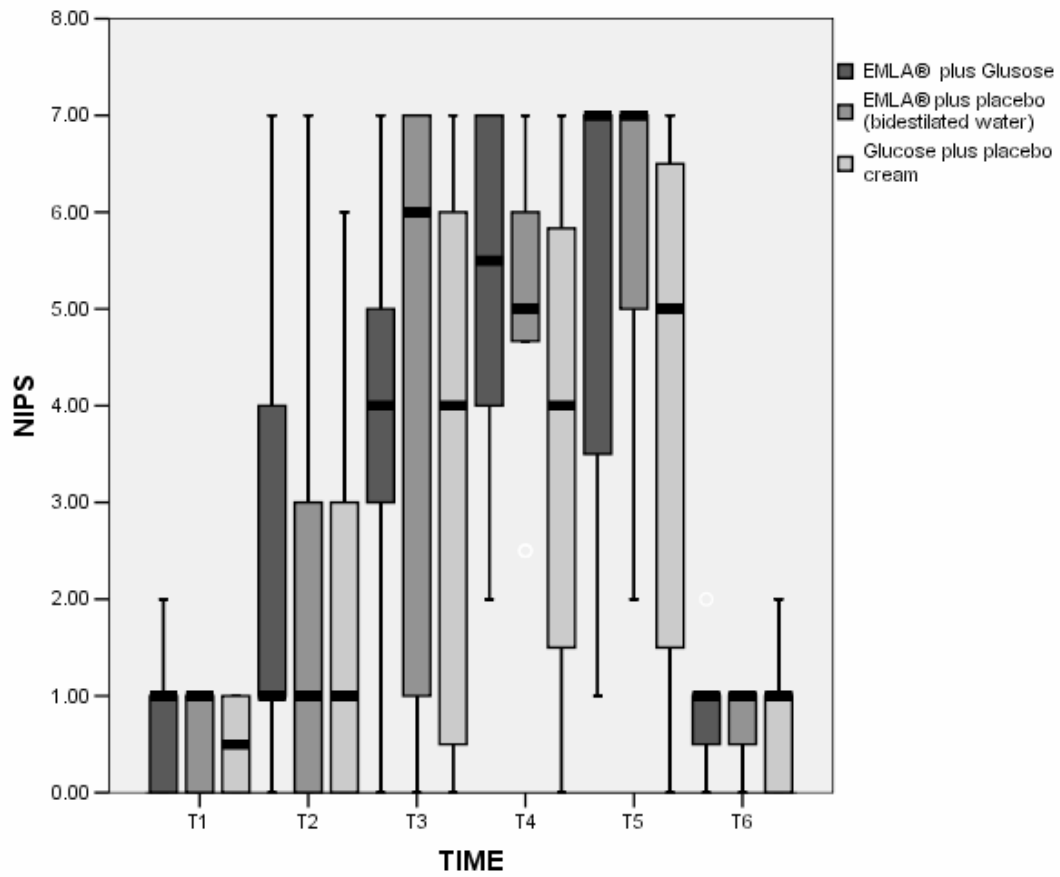


Figure 1 - Differences between the three groups regarding NIPS according to each observation period of the procedure.

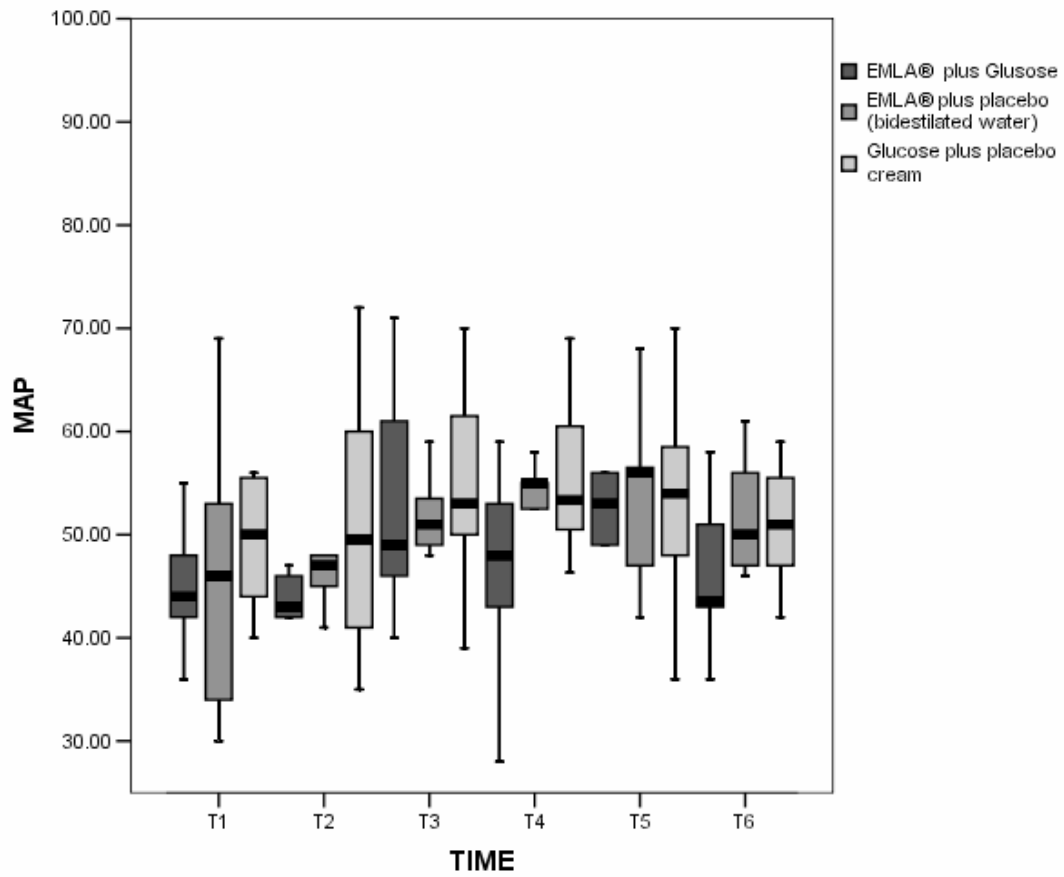


Figure 2 - Differences between the three groups regarding mean arterial blood pressure (MAP) according to each observation period of the procedure.

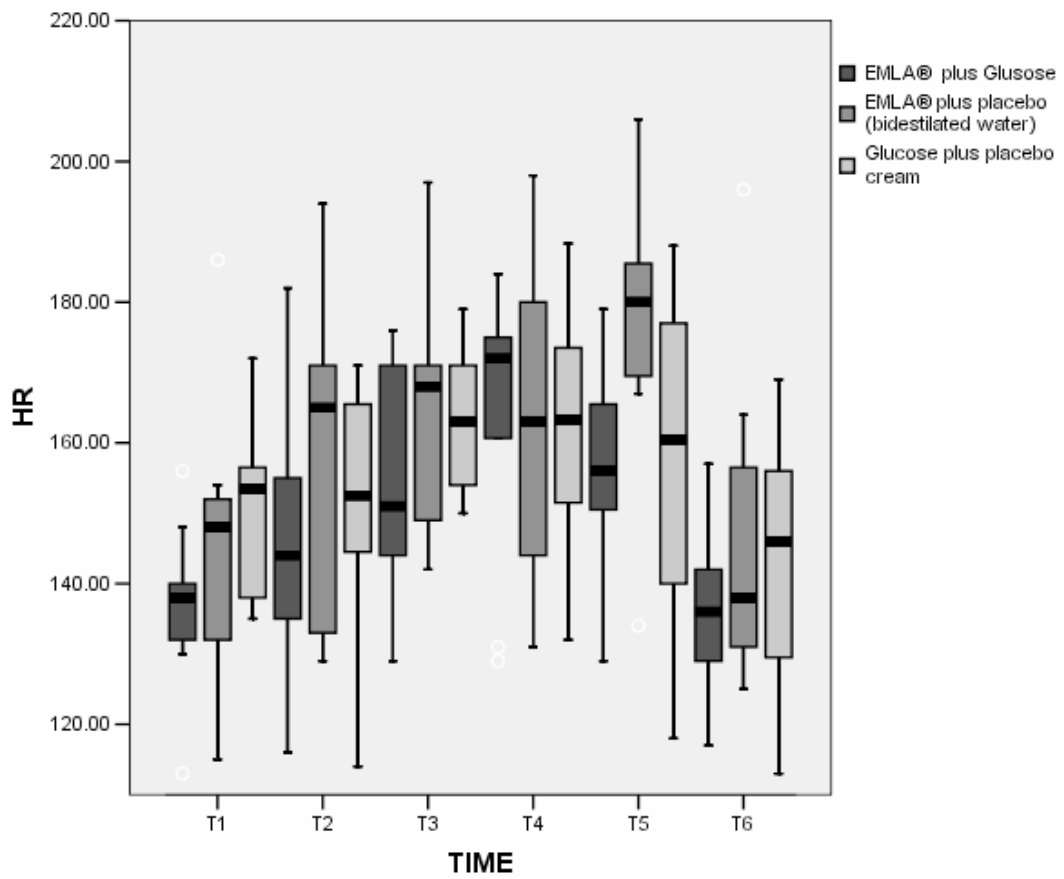


Figure 3 - Differences between the three groups regarding mean heart rate (HR) according to each observation period of the procedure.

References

1. Abad F, Díaz-Gomez NM, Domenech E, González D, Robayana M, Feria M. Oral glucose compares favourably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonate. *Acta Paediatr*, 2001; 90(2):160-5.
2. Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD, Taub NA, Beattie RM. Randomized controlled trial of eutectic mixture of local anaesthetics cream for venepuncture in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998; 78:F138-42.
3. Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr*, 2009; 168: 765-70.
4. Anad KJS, International Evidence-Based Group for neonatal Pain. Consensus statement for prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001; 155: 173-80.
5. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*, 2000; 77:69-82.
6. Argyrous G. *Statistics for research with a guide to SPSS*, 2th edition. London, Sage, 2006.
7. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research*. 4th edition. Oxford, Blackwell, 2002.
8. Axelin A, Salanterä S, Kijavainen J, Lehtonen L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain*, 2009; 25(2):138-45.
9. Ballantyne M, McNair C, Ung E, Gibbins S, Stevens B. A randomized controlled trial evaluating the efficacy of tetracaine gel for pain relief from peripherally inserted central catheters in infants. *Advances in neonatal care*. 2003; 3(6): 297-307.
10. Bellieni CV, Buonocore G. No analgesia to control group: is it acceptable? *Pediatrics*, 2010; 125(3): 709-10.

11. Bhutta AT, Anad KJS. Vulnerability of the development brain: Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol*, 2002; 29:357-72.
12. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses*, 1995; 20:29-35.
13. Bonetto G, Salvatico E, Varela N, Cometto C, Gómez PF, Calvo B. Pain prevention in term neonates: randomized trial for three methods. *Arch Argent Pediatr*, 2008; 106(5):392-6.
14. Cabal LA, Siassi B, Hodgman JE. Neonatal clinical cardiopulmonary monitoring. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Eds. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. St Louis: Morby, 1992: 437-55.
15. Freire NBS, Garcia JBS, Lamy ZC. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain*, 2008; 139:28-33.
16. Gallo AM. The fifth vital sign: implementation of Neonatal Infant Pain Scale. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2003; 32:199-206.
17. Garcia OC, Reichberg S, Brion LP, et al. Topical anesthesia for line insertion in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 1997; 17:477-80.
18. Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Res Menag*, 2001; 6:21-8.
19. Gibbins S, Stevens B, Hodnet E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nursing Research*, 2002; 51(6): 375-82.
20. Gradin M. Effect of oral glucose on the heart rate of healthy newborns. *Acta Paediatr*, 2005; 94:324-8.
21. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction venipuncture in newborns: Oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*, 2002; 110:1053-63.
22. Gradin M, Finnstrom O, Schollin J. Feeding and oral glucose-additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev*, 2004; 77:57-65.

23. Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics*, 2005; 115:1004-7.
24. Grunau RE. Self- regulation and behavior in preterm children: effects of the early pain. In: McGhath PJ, Finley GA, editors. *Pediatric Pain: Biological and social context*, Progress in Pain Research and Management, Vol 26. Seattle: IASP Press; 2003. p 23-55.
25. Lago P, Tiozzo C, Boccuzzo G, Allegro A, Zacchello F. Remifentanil for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: a randomized controlled trial. *Pediatr Anesth*, 2008; 18: 736-44.
26. Larsson BA, Tannfeldt G, Langercrantz H, Langercrantz H, Olsson GL. Alleviation of the pain of venopuncture in neonates. *Acta Paediatr*, 1998; 87:774-9.
27. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, Mac-Murray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonat Netw*, 1993; 12: 59-66.
28. Lehr VT, Taddio A. Topical anesthesia in neonates: Clinical practices and practical considerations. *Semin Perinatol*, 2007; 31:323-29.
29. Lemyre B, Sherlock R, Hogan D, Gaboury I, Blanchard C, Moher D. How effective is tetracaine 4% gel, before a peripherally inserted central catheter, in reducing pain in infants: a randomized double-blinded placebo controlled trial. *BMC Med*, 2006; 4:11.
30. Lindh V, Wiklund U, Hakansson S. Assessment of the effect of EMLA during venepuncture in newborns by analysis of heart rate variability. *Pain*, 2000; 86:247-54.
31. Okan F, Coban A, Ince Z, Yapici Z, Can G. Analgesia in preterm newborns: the comparative effects of sucrose and glucose. *Eur J Pediatr*, 2007; 166:1017-24.
32. Potter FL, Grunau RE, Anand KJS. Long term effects of pain in infants. *J Dev Psychol*, 1999; 20:253-61.

33. Potter FL, Miller JP, Cole FS, Marshall RE. A controlled clinical trial of local anesthesia for lumbar puncture in newborns. *Pediatrics*, 1991; 88(4): 663-9.
34. Porter FL, Wolf C, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 1997; 100: 626-32.
35. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. The effect of handling and immobilization on the response to acute pain in newborn infants. *Pediatrics*, 1998; 102(6): 1383-9.
36. Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane database Syst Rev*, 2007; 17(4):CD001452.
37. Simons SH, van Dijk M, Anad KJS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 1058-64.
38. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 2006; 26:3662-6.
39. Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight infants. *Nursing Research*, 1999; 48(1): 35-43.
40. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 1. Art. No.: CD001069. DOI: 10.1002/14651858.CD001069.pub3.
41. Taddio A, Lee C, Yip A, Parvez B, McNamara PJ, Shah V. Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement. *JAMA*, 2006; 295 (7):793-800.
42. Uian ZS, Bilgen H, Topuzoglu A, Akman I, Ozek E. Comparison of three neonatal pain scales during minor procedures. *J Matern Neonatal Med*, 2008; 21(5): 305-8.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A idéia para realização deste estudo surgiu de uma demanda no âmbito assistencial, além da percepção na prática de um distanciamento entre o que é recomendado pela literatura científica e as práticas relacionadas aos cuidados prestados aos recém-nascidos nas unidades neonatais no que se refere às estratégias de controle da dor.

Antes da década de setenta, pesquisas relacionadas a dor envolvendo recém-nascidos e crianças eram limitadas e de difícil condução por se tratar de um grupo etário especial com maiores possibilidades de complicação (AXELIN; SALANTERA, 2008). Entretanto, muitos avanços aconteceram desde então, no que se refere à qualidade da assistência e à produção do conhecimento através de evidências clínicas, resultando em aquisições importantes para a mudança de paradigmas assistenciais.

A utilização da pesquisa na prática da enfermagem é um processo que depende da instituição na qual ela se insere bem como de motivações pessoais. Os resultados das pesquisas devem servir para desenvolver nos enfermeiros o conhecimento, as habilidades e os valores considerados essenciais para construção de um raciocínio crítico e reflexivo capaz de direcionar a prática. Para tal, é necessário um ambiente institucional que estimule e dê suporte aos esforços dos profissionais para observação de mudanças (CRANE, 1995). Sendo assim, o profissional enfermeiro tem ainda muitos desafios, devendo problematizar as ações cotidianas e propor soluções pautadas em evidências clínicas, além disso, abolir o empirismo vigente e superar os melindres da atuação multiprofissional. A assistência deve objetivar a excelência do cuidado prestado, que só se torna possível quando todas as categorias envolvidas, médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, psicólogos e fonoaudiólogos buscam superar suas próprias limitações e aprendem a trabalhar em conjunto. Ações isoladas não geram impacto na qualidade da assistência e não promovem mudança de

comportamento. É necessário que a equipe se esforce para crescer unida, de maneira engajada e solidária.

Nesse contexto, a neonatologia se apresenta como especialidade possibilitando a sobrevivência de recém-nascidos com idades gestacionais cada vez menores, impulsionando a capacitação de recursos humanos e o desenvolvimento tecnológico capazes de garantir assistência adequada a este grupo de pacientes. Com tais avanços, o alvo maior da assistência deixa de ser “simplesmente” a manutenção da vida de recém-nascidos pré-termo e passa a agregar o conceito de qualidade de vida ao recém-nascido e sua família. A possibilidade de sobrevivência resultou em problemas assistenciais antes inexistentes, sendo o controle da dor no período neonatal objeto de muitos estudos e constantes avanços na prática clínica nas unidades neonatais (SIMONS *et al.*, 2003).

Muitas discussões são levantadas nas unidades neonatais no processo de busca por melhores estratégias de controle da dor durante procedimentos sabidamente dolorosos (ANAND, 2001). A motivação maior deste estudo surgiu a partir da percepção de que, muitas das intervenções, especialmente aquelas que geram dor de intensidade leve a moderada, não são tratadas de maneira efetiva apesar de serem realizadas com maior frequência nas unidades. Alguns estudos avaliaram o impacto destas experiências não tratadas na fase adulta, e evidências apontam para alterações importantes na arquitetura cerebral final de recém-nascidos submetidos à dor não tratada, podendo afetar a capacidade cognitiva, linguagem, visão, desenvolvimento motor, aprendizado, memória e comportamento (GRUNAU, 2002; VOHR *et al.*, 2000).

A inserção de cateter central através de punção periférica é um dos procedimentos dolorosos mais realizados nas unidades neonatais para garantir acesso venoso seguro especialmente nos casos em que é necessária administração de nutrição parenteral, soluções com alta osmolaridade e antibioticoterapia por tempo prolongado (ANAND *et al.*, 2005). Os recém-nascidos pré-termo são muito beneficiados por essa prática, uma vez que ela minimiza o número de exposições a punções, diminuindo a incidência de lesões

decorrentes de infiltrações das soluções para o tecido subcutâneo e está menos associada a complicações infecciosas quando comparadas com as dissecções venosas.

A resolução do COFEN 258/2001 estabelece que, é lícita ao profissional enfermeiro a inserção de cateter periférico central e que para o desempenho de tal atividade, o mesmo deverá se submeter à qualificação e/ou capacitação profissional. A responsabilidade de inserção do cateter coloca o enfermeiro diante da necessidade da realização de medidas analgésicas adequadas à intensidade da dor gerada pelo procedimento.

Atualmente, a falta de protocolos de tratamento da dor bem estabelecidos limita o tratamento adequado, e a tendência é considerar a inserção do PICC um procedimento semelhante à punção venosa, aplicando as mesmas medidas analgésicas que são discutidas e aceitas pela comunidade científica para esse último procedimento. Vários estudos apontam para a eficácia da anestesia tópica, da administração de soluções adocicadas (glicose e sacarose) e de estratégias comportamentais tais como aconchego e sucção não nutritiva durante as punções venosas (YAMADA *et al.*, 2008; LEHR; TADDIO, 2007). Entretanto, os resultados deste estudo bem como os de alguns anteriores apontam para a ineficácia da anestesia tópica e da solução oral de glicose no controle da dor durante a inserção do PICC, diferentemente do que é evidenciado durante punções venosas. Provavelmente, toda a manipulação desde a aplicação do creme e especialmente as etapas de assepsia e progressão do cateter, realizadas de maneira sucessiva, podem levar o córtex do recém-nascido a interpretar e reagir de maneira mais intensa a experiência dolorosa durante esse procedimento. Os resultados deste estudo apontam a instalação do cateter central de inserção periférica como um procedimento capaz de gerar dor de intensidade moderada a intensa e ainda, que tanto a solução oral de glicose quanto a anestesia tópica com EMLA[®] e o sinergismo de ambas são ineficazes no controle da dor. Sendo assim, é necessário que opções terapêuticas sejam consideradas tais como a utilização de baixas doses de opióides ou até mesmo o bloqueio de plexo braquial (TADDIO *et al.*, 2006; LAGO *et al.*, 2008).

É igualmente importante considerar que, tanto a ausência de analgesia frente a procedimentos dolorosos quanto o excesso de medicações podem trazer alterações ao cérebro imaturo (LOEPKE; SORIANO, 2008).

Por esse motivo o diagnóstico e as estratégias de tratamento devem ser considerações individualizadas e contextualizadas. Sendo assim, o alicerce da terapêutica adequada ao controle da dor no período neonatal é a implementação de métodos validados de avaliação e que estes apresentem aplicabilidade clínica condizente com a realidade de cada serviço (ANAND, 2007). Ressalta-se ainda que recém-nascidos pré-termo são capazes de conduzir o estímulo algico, mas a capacidade de interpretação cortical ainda é foco de investigações. Especialmente neste grupo etário, a ausência de alterações comportamentais não exclui o diagnóstico de dor, o que torna os métodos indiretos de avaliação, de certo modo, limitados na decodificação da experiência dolorosa. A utilização da espectroscopia infravermelha à beira do leito é uma das estratégias promissoras na detecção de alterações corticais relacionadas às intervenções dolorosas (SLATER; FITZGERALD; MEEK, 2006). Esse recurso diagnóstico vai permitir não somente a possibilidade de avaliação direta da dor, mas também a detecção da sensibilidade dos escores de avaliação indireta durante as intervenções (SLATER; FITZGERALD; MEEK, 2006).

A equipe de enfermagem ocupa um papel fundamental no diagnóstico e tratamento da dor em neonatologia. É necessário sua participação na implementação de medidas de controle da dor seguindo uma metodologia que consiste na promoção da sensibilização das equipes assistenciais, na escolha de instrumentos de avaliação adequados ao contexto clínico e no estabelecimento de protocolos de avaliação e tratamento reais além de treinamentos periódicos.

Apesar de nenhuma das estratégias terapêuticas propostas neste estudo terem sido eficazes na redução da categoria de classificação da dor durante a inserção do PICC, vale a pena ressaltar que não foram observados casos de lesão de pele, vasoconstricção local e sinais de metemoglobinemia em nenhum dos recém-nascidos pré-termos submetidos à aplicação do EMLA[®]. Apesar da glicose e do EMLA[®] não terem se mostrado eficazes no controle da dor durante a inserção do PICC, podem ser utilizados em associação com outras intervenções e continuam sendo indicados em outros procedimentos eletivos tais como punções venosas e punções lombares

As principais limitações que este trabalho apresenta são:

- O fato de não ter sido incluído um grupo controle. Por motivos éticos os autores consideram incoerente a realização de pesquisa clínica em dor, principalmente envolvendo neonatos, onde um dos grupos não recebe qualquer tipo de estratégia de tratamento durante uma intervenção sabidamente dolorosa.
- A impossibilidade de aplicar métodos não farmacológicos de controle da dor, como por exemplo, o aconchego, uma vez que as alterações motoras precisavam ser avaliadas.
- A inexistência de controle acerca do número de procedimentos dolorosos aos quais os recém-nascidos foram submetidos antes da inserção do PICC e da possível modulação da percepção da dor que possa ter ocorrido até então, apesar de todos estarem na primeira semana de vida e de que os pacientes foram randomizados.

Este trabalho levanta a necessidade de rever as ações realizadas com frequência nas unidades neonatais e mais pesquisas nesta área são necessárias, pois muito ainda há que se avançar neste processo de incorporação das evidências às práticas clínicas.

REFERÊNCIAS

ANAND, K.J.S. Consensus statement for the prevention and management of pain in newborn. Chicago: **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 155, p. 173-80, 2001.

ANAND, K.J.S. Pain assessment in preterm neonates. Springfield: **Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. 605-6, 2007.

ANAND, K.J.S. *et al.* Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Rome: **Clin Ther**, v. 27, n. 6, p. 844-76, 2005.

AXELIN, A.; SALANTERÄ, S. Ethics in neonatal pain research. Finland: **Nurs Ethics**, v. 15, n. 4, p. 492-9, 2008.

CRANE, J. The future of research utilization. Portland: **Nursing Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 565-77, 1995.

GRUNAU, R. Early pain in preterm infants: A model of long term effects. In: STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. Philadelphia: **Clin Perinatol**, v. 29, n. 3, p. 373-94, 2002.

LAGO, P. *et al.* Remifentanil for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infants: a reandomized controlled trial. London: **Semin Perinatol**, v. 18, p. 736-44, 2008.

LEHR, V.T.; TADDIO, A. Topical anesthesia in neonates: Clinical practices and practical considerations. London: **Semin Perinatol**, v. 31, p. 323-29, 2007.

LOEPKE, A.W; SORIANO, S.G. An assessment of the effects of general anesthetic on developing brain structure and neurocognitive function. San Francisco: **Anesth Analg**, v. 106, n. 6, p. 1681-1707, 2008.

SLATER, R.; FITZGERALD, M.; MEEK, J. Can cortical responses following noxious stimulation inform us about pain processing in neonates? London: **Semin Perinatol**, v. 31, p. 298-302, 2007.

SIMONS, S.H. *et al.* Do we hurt newborn babies? Chicago: **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 157, n. 11, p. 1058, 2003.

TADDIO, A. *et al.* Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement. Chicago: **JAMA**, v. 295, n. 7, p. 793-800, 2006.

VOHR, B.R. *et al.* Identification of neonatal hearing impairment characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. Philadelphia: **Ear Hear**, v. 21, n. 5, p. 373-82, 2000.

YAMADA, J. *et al.* Review of systematic reviews on pain interventions in hospitalized infants. Canadian: **Pain Res Manag**, v. 13, n. 5, p. 413-20, 2008.

ANEXO – PARECERES ÉTICOS

- Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG).



Universidade Federal de Minas Gerais **UFMG**
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

DECLARAÇÃO

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado, “**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM USO DA MISTURA EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA) E/OU SOLUÇÃO ORAL DE GLICOSE A 25% E, REÇÉM –NASCIDOS PREMATUROS DURANTE PUNÇÃO ARTERIAL E/OU INSTALAÇÃO DE CATETER PERCUTÂNEO**”, de responsabilidade da Prof. Eduardo Carlos Tavares, foi recebida na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão/HC-UFMG para registro e avaliação.

Belo Horizonte, 23 de janeiro de 2009.


Elzi do Carmo Cota
Secretária da DEPE/HC-UFMG



PARECER Nº84/08

Data: 10/09/2008

Registro CEP/FHEMIG: 84/08(este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)

CAAE: 0049.0.287.203-08

Pesquisador Responsável: Eduardo Carlos Tavares

Hospital Júlia Kubitscheck

DECISÃO:

O Comitê de Ética em Pesquisa, (CEP/FHEMIG), **aprovou** no dia 04 de Setembro de 2008 o projeto de pesquisa intitulado, « "Avaliação da Analgesia com o Uso da Mistura Eclética de Anestésico Local (Lidocaina e Prilocaina) e/ou Solução oral de Glicose a 7,5% em Recém-nascidos Prematuros Durante Função Arterial e/ou Instalação de Cateter Percutâneo"».

Relatórios parciais e finais devem ser encaminhados ao CEP/FHEMIG com um intervalo mínimo de seis meses (entre os relatórios), a partir da data de início do estudo.

- Formulário CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – deverá ser assinado, pelo pesquisador responsável, nos espaços apropriados, e em seguida o NTP deverá encaminhar a este CEP/FHEMIG 02 (duas) vias devidamente assinadas, enquanto que a outra deverá ser entregue ao pesquisador responsável.

Inês Ferreira e Mello Teixeira Dias
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O bebê prematuro necessita de cuidados especiais após o nascimento para se desenvolver de maneira adequada. Nós, médicos, enfermeiros e pesquisadores, estamos sempre procurando a melhor maneira de cuidar destas crianças.

Contrariamente ao que se pensava anteriormente, sabe-se que os recém nascidos sentem e expressam dor. É possível diagnosticar a dor desses pacientes por meio de métodos de avaliação próprios para essa faixa etária.

Durante o período de internação, seu (a) filho (a) pode precisar que seja retirado sangue para realização de exames ou colocar um cateter na veia (pegar uma veia), procedimentos que podem causar dor.

Ainda não sabemos qual é a melhor opção para evitar a dor nestes pequenos pacientes. Sabe-se que a glicose, um tipo de açúcar, é eficaz para diminuir a sensação de dor durante os procedimentos. Existe outro medicamento, apresentado na forma de pomada, para uso no local onde será colocada a agulha, que também se mostrou eficaz para diminuir a dor em crianças maiores e adultos.

Nesta pesquisa com o título de “Avaliação da analgesia com o uso de mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou solução oral de glicose a 25% em recém nascidos prematuros durante punção arterial e/ou instalação de cateter percutâneo”, queremos saber se a pomada local é melhor que a glicose, ou se, juntos são mais eficazes na prevenção e tratamento da dor nos prematuros durante e após os procedimentos.

Além de avaliar a eficácia da pomada, que se chama EMLA, vamos comprovar se produz efeitos indesejados em recém nascidos prematuros como sugerem alguns estudos. Uma das principais complicações da utilização do EMLA é a diminuição da capacidade da hemoglobina de carregar oxigênio quando associado a medicamentos que atuam favorecendo este fenômeno. Vários estudos já demonstram segurança na utilização do EMLA em prematuros desde que não esteja associado a essas substâncias.

Estamos fornecendo essas informações para obter o consentimento para que seu recém-nascido participe deste estudo.

Você está sendo convidado a permitir que seu filho participe desta pesquisa. Caso você aceite, seu recém nascido vai receber um ou outro tratamento, conforme o sorteio a ser realizado. Se recusar, o tratamento será aquele que já é feito na rotina do serviço. Esclarecemos que não haverá nenhuma outra modificação nos cuidados com seu bebê, assim todos os tratamentos e exames que serão realizados, são aqueles que já são feitos na assistência de rotina.

Para que a dor seja avaliada, será necessário filmar o rosto e a movimentação do recém nascido para verificar como ele reage durante a realização do

procedimento. Após o término do estudo e sua publicação, todo o material será descartado e não poderá ser utilizado para outros fins além desta pesquisa.

O benefício esperado ao final da pesquisa é reconhecer e tornar rotineiro o melhor esquema de prevenção e tratamento da dor para os recém nascidos que necessitam de retirada de sangue ou colocação de um cateter na veia. Afirmamos que o risco de complicações diretamente ligados à pesquisa são mínimos.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa ou ao comitê de ética em pesquisa da UFMG, para esclarecimento de eventuais dúvidas, ou ser informado dos resultados parciais da pesquisa, que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Esses contatos estão descritos ao final deste documento.

Será também garantida a retirada do seu consentimento a qualquer momento, se esse for o seu desejo, sem que isso acarrete nenhum prejuízo à continuidade e qualidade da assistência ao seu recém nascido na instituição.

Assumimos o compromisso de que os dados obtidos e o material coletado será utilizado somente para esta pesquisa e que os resultados serão divulgados em eventos e artigos científicos. As informações serão analisadas em conjunto com a dos outros pacientes, com o compromisso de não ser divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhuma compensação financeira para participar da pesquisa. O custo da assistência, exames e tratamento serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de, pouco provável, dano pessoal causado diretamente pelos procedimentos ou tratamentos propostos, neste estudo (nexo causal comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na instituição, bem como as indenizações legais estabelecidas.

Se você estiver suficientemente esclarecido e concordar com a inclusão de seu filho na pesquisa favor assinar o documento abaixo.

Consentimento Informado

Confirmando ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o estudo "Avaliação da analgesia com o uso de mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou solução oral de glicose a 25% em recém nascidos prematuros durante punção arterial e/ou instalação de cateter percutâneo".

Discuti com o médico ou enfermeira sobre minha decisão de participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias do sigilo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha

participação é isenta de despesas e que tenho garantia do tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades no atendimento do meu recém nascido neste serviço.

Assinei e recebi uma cópia deste termo.

Data e local: _____

Assinatura do responsável: _____

Grau de parentesco do responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Enfermeira Juliana de Oliveira Marcatto - 99980379

Dr. Yerkes Pereira e Silva - 33093384

Dr Eduardo Carlos Tavares - 32825645

COEP- UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II (prédio da FUNDEP), 2º andar, sala 2005

Telefone: 3409 4592

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados

Data: ___/___/___

Número do sorteio: _____

Número de registro do paciente: _____

Procedimento: PICC

Identificação materna

Nome da mãe: _____

Idade materna: _____ G ___ P ___ A ___

Idade gestacional: _____ semanas _____ dias

Dados do recém nascido

Data de nascimento: ___/___/___

Sexo: F M

Idade gestacional Corrigida: _____ Dias de vida: _____

Tipo de parto: Cesária Normal Apresentação: _____

Líquido amniótico: _____

Peso de nascimento: _____

Ápgar: 1º min _____ 2º min _____

Usou opióide ou benzodiazepínico? Sim Não

Procedimento:

Hora da aplicação do creme: _____

Hora do início da antisepsia: _____

Tempo de contato do creme com a pele: _____ (60 minutos)

Hora da administração da glicose: _____

Hora da punção: _____

Hora do término do procedimento: _____

Tempo total do procedimento: _____

Tabela de coleta de dados

Procedimento	T1	T2	T3	T4	T4	T4	T5	T6
PICC				P1	P2	P3		
NIPS								
FC								
Saturação								
PA								
Choro								

NIPS – Escala de dor neonatal

Variável	0	1	2
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Braços	Relaxados	Flexão/ extensão	-
Pernas	Relaxados	Flexão/ extensão	-
Respiração	Normal	Dispneico	-
Consciência	Calmo	Desconfortável	-

Máximo 7 pontos sendo dor maior ou igual a 4

Definição dos tempos dos procedimentos

Filmagem 1

T1 Basal: Escolha do RN de acordo com critérios de inclusão e primeira avaliação após observação do RN por 15' em repouso – sem estímulos.

ENQUANTO O RN EM REPOUSO – PREPARAR O MATERIAL E PESSOAL PARA O PROCEDIMENTO E AVALIAÇÃO

Filmagem 2

T2 Aplicação do creme: Avaliação do leito vascular e definição dos possíveis locais de punção (até dois locais para aplicação); aplicação do creme (superfície de 4cm² – 0,5g) e aplicação da fita oclusiva. O creme ficará em contato com a pele por um período de 60'. Avaliar imediatamente após a colocação da fita. **AVALIAÇÃO NO FINAL DO TEMPO 2**

ENQUANTO O CREME FICA EM CONTATO COM A PELE – CONTINUA PREPARAR O MATERIAL E PESSOAL PARA O PROCEDIMENTO E AVALIAÇÃO.

Filmagem 3

Glicose oral 25% ,1 a 2ml, dois minutos antes do tempo 3 COM DEDO enluvado - pacificador (REINICIAR FILMAGEM)

T3 Degermação e garrote: Aplicação do degermante na pele deixando agir por 5'. Para PICC colocação de campo estéril e garrote. **AVALIAÇÃO NO FINAL DO TEMPO 3.**

T4 Punção: Introdução da agulha na pele e canulação da veia. Até 3 tentativas para canulação. **AVALIAÇÃO NO FINAL DE CADA TENTATIVA DA PUNÇÃO.**

T5 Progressão do cateter: Desde a introdução do cateter até a progressão na medida previamente estipulada, retirada do excesso de degermante e oclusão.
AVALIAÇÃO NO FINAL DO TEMPO 5.

T6 Repouso: 15` após a realização do curativo oclusivo. **AVALIAÇÃO FINAL
15' APÓS REALIZAÇÃO DO CURATIVO OCLUSIVO**

Três tempos de filmagem para cada RN: (1) Basal, (2) aplicação do creme, (3) degermação até o final do procedimento.

Após o procedimento

Sucesso do procedimento em três tentativas: | Sim | Não

Efeito vasoconstritor local: | Sim | Não

Dermatite após aplicação do creme: | Sim | Não

Sinais indiretos de metahemoglobinemia até o final do procedimento: | Sim |
Não

APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE INTERAVALIADOR

Avaliação retrospectiva a partir da filmagem

Procedimento	T1	T2	T3	T4	T4	T4	T5	T6
PICC				P1	P2	P3		
NIPS								
Choro	S C	S C	S C	S C	S C	S C	S C	S C

Legenda:

S = Silêncio

C = Choro

NIPS – Escala de dor neonatal

Variável	0	1	2
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Braços	Relaxados	Flexão/ extensão	-
Pernas	Relaxados	Flexão/ extensão	-
Respiração	Normal	Dispneico	-
Consciência	Calmo	Desconfortável	-

Máximo 7 pontos sendo dor maior ou igual a 4