

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
ANALGESIA INALATÓRIA COM ÓXIDO NITROSO A 50% EM
OXIGÊNIO (LIVOPAN[®]) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS
AO PROCEDIMENTO DE PUNÇÃO LOMBAR PARA QUIMIOTERAPIA**

CLAUDIRENE MILAGRES ARAUJO

Belo Horizonte – MG

2012

CLAUDIRENE MILAGRES ARAUJO

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA EUTÉTICA
DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA) E /OU
ANALGESIA INALATÓRIA COM ÓXIDO NITROSO A 50% EM
OXIGÊNIO (LIVOPAN[®]) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS
AO PROCEDIMENTO DE PUNÇÃO LOMBAR PARA QUIMIOTERAPIA**

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. Yerkes Pereira e Silva

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Benigna Maria de Oliveira

Belo Horizonte – MG

Faculdade de Medicina da UFMG

2012

Araújo, Claudirene Milagres.
A663a Avaliação da Analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (Lidocaína e Prilocaína) e/ou Analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (Livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia [manuscrito]. / Claudirene Milagres Araújo. -- Belo Horizonte: 2012.

129f.

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. Punção Espinal. 2. Anestésicos Locais. 3. Óxido Nitroso. 4. Dor. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Pereira e Silva, Yerkes. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : OV 110



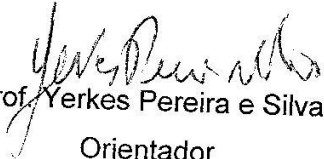
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

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: Yerkes Pereira e Silva, Benigna Maria de Oliveira, Marcos Borato Viana e Márcia Gomes Penido Machado aprovou a dissertação de mestrado intitulada: "AVALIAÇÃO DA ANALGESIA COM O USO DA MISTURA EUTÉTICA DE ANESTÉSICO LOCAL (LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA) E/OU ANALGESIA INALATÓRIA COM ÓXIDO NITROSO A 50% EM OXIGÊNIO (LIVOPAN®) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AOS PROCEDIMENTOS DE PUNÇÃO LOMBAR PARA QUIMIOTERAPIA" apresentada pela mestrande CLAUDIRENE MILAGRES ARAÚJO para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 07 de março de 2012.


Prof. Yerkes Pereira e Silva
Orientador


Prof^a. Benigna Maria de Oliveira


Prof. Marcos Borato Viana


Prof^a. Márcia Gomes Penido Machado



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



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CLAUDIRENE MILAGRES ARAÚJO** nº de registro 2010662703 Às quatorze horas, do dia sete de março de dois mil e doze, 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 E PRILOCAÍNA) E/OU ANALGESIA INALATÓRIA COM ÓXIDO NITROSO A 50% EM OXIGÊNIO (LIVOPAN®) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AOS PROCEDIMENTOS DE PUNÇÃO LOMBAR PARA QUIMIOTERAPIA”**, 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. Yerkes Pereira e Silva, 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. Yerkes Pereira e Silva / Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Benigna Maria de Oliveira/ Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Marcos Borato Viana	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Marcia Gomes Penido Machado	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, 07 de março de 2012.

Prof. Yerkes Pereira e Silva / Orientador [Assinatura]

Profª. Benigna Maria de Oliveira [Assinatura]

Prof. Marcos Borato Viana [Assinatura]

Profª. Márcia Gomes Penido Machado [Assinatura]

Profa. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora [Assinatura]

Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

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

[Carimbo]
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

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. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenadora: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Sub-coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado 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

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (Discente Titular)

AGRADECIMENTOS

Este projeto não se concretizaria sem a ajuda e colaboração de pessoas queridas.

Ao Prof. Yerkes Pereira e Silva, mais que um orientador, um amigo. Obrigada por me proporcionar esta oportunidade, você me fez crescer na arte da pesquisa e da escrita. Sua motivação e perseverança foram essenciais para a construção deste trabalho.

À minha coorientadora Prof^a. Benigna Maria de Oliveira, sua segurança, serenidade e competência são exemplares. Sempre disponível em todos os momentos de necessidade.

À Dra. Magda Andrea Oliveira Vaz de Mello, pelo sorriso sempre presente, rapidez, disponibilidade e competência nos momentos da coleta sempre e por estar sempre pronta a contornar imprevistos.

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

A toda equipe das unidades hematológicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital Santa Casa e Hospital da Baleia que participaram de maneira direta e indireta desta pesquisa e tornaram sua realização possível, principalmente aos médicos hematologistas que se envolveram e se dispuseram a participar encaminhando seus pacientes para a construção do estudo.

À minha amiga Juliana de Oliveira Marcatto, meu exemplo de professora e enfermeira, agradeço a amizade, força e apoio durante esta jornada e nos últimos 11 anos de minha vida.

Aos colegas do mestrado da Faculdade de Medicina da UFMG, com quem tive o prazer de conviver neste caminho pela palavra de força e de carinho quando nos encontrávamos.

A todos os amigos que me incentivaram e lamentaram minha ausência em tempos de estudo, vocês são companheiros para uma vida inteira de amizade.

Finalmente agradeço à minha família,

Ao meu marido Astunaldo Júnior por compreender minhas ausências, pelo incentivo e ajuda na construção do trabalho. Seu amor foi fundamental neste momento da minha vida. Ao meu bebê, presente de Deus que ganhei neste final do mestrado.

À minha mãe e meu pai, pela compreensão, presença constante, sensibilidade e afeto. Aos meus irmãos, cunhados, sobrinhos, minha sogra e meu sogro por entenderem minha ausência e por fazerem parte da minha vida.

Finalmente a Deus, por tornar tudo isso possível.

“Um homem deixa de ser um iniciante em determinada ciência e se torna um mestre desta ciência, quando ele aprende que vai ser um iniciante por toda a sua vida.”

Robin G. Collingwood

“Não vá onde o caminho pode te conduzir, em vez disso vá para onde não há caminho... e deixe uma trilha!”

Ralph Waldo Emerson

RESUMO

Objetivo: comparar o efeito analgésico do óxido nitroso a 50% em oxigênio (Livopan[®]) e da mistura eutética de anestésicos locais lidocaína e prilocaína (EMLA[®]) bem como o sinergismo entre as intervenções antes, durante e após a punção lombar para quimioterapia em pacientes pediátricos hematológicos.

Método: ensaio clínico aleatorizado, controlado com triplo mascaramento. Foram estudados 52 pacientes, em tratamento de leucemia aguda (linfoide e mieloide) ou linfoma não-Hodgkin, com idade de quatro a 16 anos e indicação clínica de punção lombar para quimioterapia. O estudo ocorreu em três centros de hematologia (Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Emídio Germano - Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães - Hospital da Baleia) no período de maio de 2009 a agosto de 2011. Os pacientes foram aleatorizados em três grupos de tratamento utilizando uma tabela de números aleatórios: grupo 1: EMLA[®] associado ao Livopan[®] (n=16); grupo 2: EMLA[®] associado ao O₂ (“placebo de Livopan[®]”) (n=19) e grupo 3: Livopan[®] associado ao creme placebo do EMLA[®] (n=17). A resposta dolorosa relacionada à punção lombar foi avaliada utilizando a escala de dor de faces descrita por Wong Baker ou a escala numérica visual e seis etapas distintas do procedimento foram consideradas. Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios como a frequência cardíaca, saturação da hemoglobina pelo oxigênio e pressão arterial média também foram avaliados.

Resultados: houve uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos estudados (p=0,0001), considerando a mediana dos escores de dor durante a primeira tentativa de punção lombar. O grupo 2 teve a maior pontuação de dor (mediana 4,00) enquanto os grupos 1 e 3 tiveram as pontuações mais baixas (mediana 0,00). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos do estudo em relação aos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios em nenhum dos períodos de avaliação, exceto para a pressão arterial média (p=0,002) após três minutos de interrupção do gás. Quando uma segunda tentativa de punção foi necessária, houve uma diferença entre os escores de dor apenas entre os grupos 1 e 2 (p=0.013) mas não entre os grupos 1 e 3 ou 2 e 3 (p>0.05). Os efeitos adversos relacionados ao uso das intervenções estudadas foram considerados leves e transitórios, entre eles um episódio de vômito, e entre pacientes que usaram Livopan[®], cinco apresentaram euforia e três apresentaram algum grau de dissociação (sonhos).

Conclusão: o uso do EMLA[®] associado a Livopan[®] ou o uso do Livopan[®] isoladamente no tratamento da dor secundária à punção lombar para quimioterapia em crianças com câncer mostrou-se uma melhor opção terapêutica que o uso isolado do EMLA[®]. O sinergismo dos medicamentos foi evidenciado principalmente quando uma segunda tentativa punção foi necessária. O perfil de segurança do Livopan[®] torna possível a realização de analgesia e sedação para punção lombar em nível ambulatorial evitando ainda a separação da criança dos pais, a necessidade de jejum e diminuindo gastos relacionados ao uso do centro cirúrgico.

Palavras-chave: dor; crianças; mistura equimolar de óxido nitroso e oxigênio; mistura eutética de anestésicos locais; punção lombar.

ABSTRACT

Objective: to comparing the analgesic effect of nitrous oxide at 50% oxygen (Livopan[®]) and the eutectic mixture of local anesthetic lidocaine and prilocaine (EMLA[®]) and synergism between the operations before, during and after lumbar puncture for chemotherapy in pediatric patients hematology.

Methods: randomized, controlled triple blinding. We studied 52 patients in the treatment of acute leukemia (myeloid and lymphoid) or non-Hodgkin lymphoma, aged four to 16 years and clinical indication for lumbar puncture for chemotherapy. The study was conducted in three centers of Hematology (Hospital das Clínicas, Hospital Emygdio Germano - Santa Casa de Belo Horizonte and Benjamin Guimarães Foundation - Whale Hospital) from May 2009 to August 2011. Patients were randomized into three treatment groups using a random number table: group 1: EMLA[®] associated with Livopan[®] (n=16), group 2: EMLA[®] associated with O₂ ("placebo of Livopan[®]") (n=19) and group 3: Livopan[®] associated with placebo cream EMLA[®] (n=17). Pain-related response to lumbar puncture was evaluated using the Wong Baker faces scale and the visual numeric scale and six distinct stages of the procedure were considered. Hemodynamic and respiratory parameters like heart rate, blood oxygen saturation and mean arterial pressure were also evaluated.

Results: there was a statistically significant difference between the three groups ($p = 0.0001$), whereas the median pain scores during the first attempt at lumbar puncture. Group 2 had the highest pain score (median 4.00) while groups 1 and 3 had the lowest scores (median 0.00). There was no statistically significant difference between the study groups in relation to hemodynamic and respiratory parameters in any of the evaluation period, except for mean arterial pressure ($p = 0.002$) after three minutes of interruption of gas. When a second attempt to puncture was necessary, there was a difference between pain scores only between groups 1 and 2 ($p = 0.013$) but not between groups 1 and 3 or 2 and 3 ($p > 0.05$). Adverse effects related to the use of the interventions studied were considered mild and transient, including an episode of vomiting, and between patients using five Livopan[®] euphoria and three had had some degree of dissociation (dreams).

Conclusions: the use of EMLA[®] associated to Livopan[®] or Livopan[®] alone showed to be a better choice considering their efficacy of pain control for lumbar puncture in children with cancer than the isolated use of EMLA[®] cream. The synergic effect of the drugs could be shown mainly when a second attempt to successful puncture was necessary justifying the use of EMLA[®] associated to Livopan[®]. The safety profile of Livopan[®] is also an interesting point that makes the analgesia and sedation for lumbar puncture feasible in the ambulatory set without the separation of the children from the parents, the necessity of fasting and also less expensive than procedures in the operating room.

Key words: pain, children, equimolar mixture of nitrous oxide in oxygen, eutectic mixture of local anesthetics; lumbar puncture.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACP	Analgesia controlada pelo paciente
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
CHEOPS	<i>Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale</i>
EMLA	<i>Eutetic mixture of local anesthetic</i> Mistura eutética de anestésico local
ENV	Escala Numérica Verbal
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Frequência cardíaca
HR	<i>Heart rate</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> Associação Internacional para o estudo da dor
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i> Coeficiente de correlação intraclasse
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAC	Medicina alternativa complementar
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MBPS	<i>Modified Behavioral Pain Scale</i>
NMDA	N-metil D-aspartato

N ₂ O	<i>Nitrous Oxide</i>
	Óxido Nitroso
OMS	Organização Mundial de Saúde
O ₂	<i>Oxygen</i>
	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PV	<i>Palivizumab</i>
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SpO ₂	<i>Peripheral oxygen saturation of hemoglobin</i>
	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio
SPSS	<i>Statitistical Package for Social Sciences</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VNS	<i>Verbal Numeric Scale</i>

SUMÁRIO

1 NOTA INICIAL	15
2 INTRODUÇÃO	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	26
3.1 Artigos de revisão	26
3.1.1 Avaliação e tratamento da dor em oncologia infantil.....	27
3.1.2 Óxido Nitroso a 50% em oxigênio para procedimentos dolorosos pediátricos por não anesthesiologistas: uma revisão sistemática de literatura.....	50
4 OBJETIVOS	70
4.1 Objetivo geral	70
4.2 Objetivos específicos	70
5 PACIENTES E MÉTODO	72
5.1 Pacientes	72
5.1.1 Faixa etária	72
5.1.2 Procedência dos pacientes	72
5.1.3 Critérios de inclusão	72
5.1.4 Critérios de exclusão	73
5.2 Método.....	73
5.2.1 Desenho do estudo.....	73
5.2.2 Aleatorização	74
5.2.3 Realização do procedimento.....	75

5.2.4 Avaliação da dor, sedação e monitoração da criança	77
5.2.5 Variáveis para análise.....	78
5.2.6 Aspectos éticos	79
5.2.7 Análise estatística	80
REFERÊNCIAS	83
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	84
6.1 Artigo original	84
6.1.1 Effectiveness of lidocaine-prilocaine cream and equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen for pain relief during lumbar puncture in pediatric patients: a randomized triple-masked study	85
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
REFERÊNCIAS	114
ANEXOS.....	115
APÊNDICES	121

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 dois artigos de revisão:
 - ✓ **Avaliação e tratamento da dor em oncologia infantil.**
 - ✓ **Óxido Nitroso a 50% em oxigênio para procedimentos dolorosos pediátricos por não anesthesiologistas: uma revisão sistemática de literatura.**
- Seção de objetivos
- Seção de metodologia
- Seção dos resultados e de discussão, apresentada sob a forma de um artigo original.
 - ✓ **Effectiveness of lidocaine-prilocaine cream and equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen for pain relief during lumbar puncture in pediatric patients: a randomized triple-masked study.**
- Seção de Considerações finais
- Anexos
 - ✓ Aprovação nos comitês de ética
 - ✓ Registro do projeto no Conselho Nacional de Saúde
- Apêndices
 - ✓ Termo de consentimento livre e esclarecido
 - ✓ Ficha de coleta de dados

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

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2001) como “uma sensação ou experiência emocional desagradável relacionada à lesão tecidual real ou potencial, ou descritas em termos de tal lesão”, sendo ela subjetiva e modulada através de experiências ao longo da vida do ser humano.

Em 1990 a dor foi instituída como “quinto sinal vital”, pela Sociedade Americana de Dor, sendo que em sua avaliação deve-se incluir a localização e intensidade baseada em escalas, momento do início, duração, fatores que contribuem para seu agravamento ou alívio (LYNCH, 2001; DEVI; TANG, 2008). Infelizmente, apesar de esforços de diferentes origens a dor permanece como um problema que frequentemente é incompreendido, subdiagnosticado e subtratado (GERIK, 2005).

Na criança com câncer a dor é um sintoma comum e um desafio para os profissionais de saúde dedicados ao tratamento e ao cuidado desses pacientes. De modo geral, a dor pode ser identificada em diferentes fases da história do paciente com câncer: logo ao diagnóstico, relacionada ao tratamento oncológico, a procedimentos propedêuticos e terapêuticos e à evolução da doença propriamente dita, em especial na fase avançada.

O termo “dor relacionada ao câncer” tem sido usado frequentemente, tentando contemplar didaticamente as diferentes nuances deste problema (MERCADANTE, 2004). A dor nessas diferentes situações deve ser adequadamente abordada, pois tem grande impacto, não somente no curso e resultado do tratamento, mas também nas decisões tomadas, inclusive pelos responsáveis pela criança. (YASTER; NICHOLS, 2001).

A estimativa é de que metade das crianças com câncer em regime de internação hospitalar e um quarto das crianças em regime ambulatorial experimentem algum nível de dor (MERCADANTE, 2004). Na fase de doença avançada, essa projeção é ainda maior com 90% dos pacientes necessitando de uso regular de medicamentos analgésicos (SIRKIA et al., 1998).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a aplicação de protocolos (princípios fundamentais) para o melhor manejo da dor e dos cuidados paliativos em crianças com câncer. Tais princípios incluem o emprego da escada analgésica da OMS para tratamento da dor, uso de dosagens apropriadas de opioides, uso de medidas adjuvantes, além dos métodos não farmacológicos de controle da dor (McGRATH, 1996). Infelizmente, as publicações científicas sobre a experiência clínica no tratamento da dor relacionada ao câncer em crianças são limitadas, o que ressalta a necessidade de mais estudos para que protocolos claros e efetivos sejam consolidados (ZERNIKOW et al., 2008).

Nesse contexto, Gordon et al. (2002), investigando a literatura sobre a melhora na qualidade da abordagem da dor, colheram dados no período compreendido entre 1992 e 2001 e ressaltaram que foram elegíveis apenas estudos envolvendo adultos. Segundo os autores, os estudos relativos à faixa etária pediátrica foram considerados de “baixa qualidade”, não permitindo uma avaliação adequada.

O principal objetivo da avaliação da dor é determinar ações que a eliminem ou a minimizem, proporcionando à criança um cuidado acurado, evitando repercussões físicas e emocionais (GORDON et al., 2005). A avaliação da dor pode sofrer limitações pelo caráter subjetivo desse sintoma, fato que nas crianças adquire maior importância devido aos fatores

relacionados ao desenvolvimento neuropsicomotor do paciente pediátrico. Nos últimos anos, importantes avanços ocorreram com a validação de escalas utilizadas para retratar a dor desses pacientes (CHAMBERS et al., 1999; BAILEY et al., 2007). Ao mesmo tempo, os profissionais de saúde têm demonstrado um crescente interesse em avaliar e tratar a dor, sendo que essa avaliação deve ser realizada após treinamento adequado, para que a ferramenta seja corretamente aplicada.

Vários instrumentos de avaliação da dor estão disponíveis, sendo os mais utilizados: escalas para o auto-relato, escalas observacionais, escalas fisiológicas e escalas mistas. O auto-relato destaca-se como método padrão ouro para a medida de dor em crianças e adultos. A partir dos três anos de idade, a maioria das crianças consegue compreender o conceito de diferentes intensidades para a dor e referir sua dor por meio de auto-relato (VOEPEL-LEWIS; MALVIYA; TAIR, 2005).

A Escala de Faces (Wong Baker, 1988), que consiste em seis figuras de faces, é adequada para avaliação da dor em crianças ainda não alfabetizadas. Essa escala foi validada para uso a partir dos três anos de idade sendo considerada de aplicação ágil e simplificada (HARROP, 2007; TOMLINSON et al., 2010). Outra escala muito útil para avaliação do dor é a Escala Numérica Verbal (ENV), que consiste em linha reta numerada de zero a dez (zero – ausência de dor e dez – pior dor imaginável). Esta escala é aplicável a partir de cinco anos de idade, desde que a criança tenha conhecimentos aritméticos mínimos (CONNELLY, 2010).

Durante o manejo do câncer vários procedimentos dolorosos são necessários envolvendo tanto a propedêutica quanto a terapêutica da doença. Esses procedimentos são uma fonte de

angústia para essas crianças, que relatam serem os mesmos muitas vezes mais dolorosos que a própria doença (WEISMAN; BERNSTEIN; SCHECHTER, 1998).

A leucemia linfóide aguda é a forma mais comum de câncer em crianças. As atuais taxas de cura chegam a 80% em muitos países. A quimioterapia intratecal, com administração de medicamentos no líquido cefalorraquidiano por meio da punção lombar, é um componente essencial dos regimes terapêuticos (NAGEL et al., 2008). As punções lombares também são utilizadas para o diagnóstico do acometimento do sistema nervoso central nos casos de leucemia mieloide aguda, linfomas não-Hodgkin e outras neoplasias. Repetidas experiências dolorosas provocam aumento da ansiedade e do nível de estresse durante o procedimento, com antecipação da dor, o que pode levar a uma elevada taxa de amostras com alterações devidas ao traumatismo e/ou à necessidade de várias tentativas para sua execução (CHORDAS, 2001; MAREC-BÉRARD et al., 2009).

Assim, para uma adequada abordagem da dor, a sua avaliação e tratamento devem ser iniciados desde o primeiro procedimento realizado e mantidos durante todo o curso da doença (LANNALFI et al., 2005).

Nesse contexto, para aliviar a dor e a ansiedade associadas aos procedimentos, diferentes abordagens podem ser utilizadas, incluindo medidas farmacológicas ou não farmacológicas. No entanto, não existe consenso sobre qual seria a medida analgésica mais adequada, mas é bem estabelecido que a abordagem deve ser multimodal, individualizada e guiada pela avaliação prévia das características da dor (HAIN; CAMPBELL, 2001).

Dentre as várias medidas farmacológicas, o óxido nitroso (N₂O) denominado também de protóxido de azoto ou “gás hilariante”, tem sido descrito como analgésico eficaz no tratamento da dor aguda há pelo menos dois séculos, nas mais diferentes situações, desde a analgesia de parto até em procedimentos cirúrgicos de pequeno a grande porte, em adultos e crianças (BURNWEIT et al., 2004). Os maiores atrativos para sua utilização são o rápido início e a rápida eliminação do seu efeito analgésico e ansiolítico, bem como a relativa baixa incidência de efeitos adversos. Especialmente na faixa etária pediátrica, os benefícios adicionais são a administração sem necessidade de acesso venoso e a rápida recuperação após o uso, permitindo a aplicação segura inclusive em regime ambulatorial (ANNEQUIN et al., 2000). O óxido nitroso é administrado por via inalatória, em uma mistura com oxigênio (O₂), em concentrações que variam entre 50 a 70%. A apresentação mais aceita na prática clínica é na forma de mistura gasosa a 50%, que proporciona um equilíbrio entre efeito analgésico e segurança na administração, e pode ser fornecido na forma de cilindro único com concentração equimolar pré-fixada, que facilita seu manuseio (GALL et al., 2001; BECKER; ROSENBERG, 2008).

A mistura eutética de anestésicos locais a 5% (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%), comercializado como EMLA[®], é medicamento que tem-se mostrado eficaz no tratamento da dor aguda durante procedimentos eletivos realizados sobre a pele íntegra. Tem seu uso recomendado para tratamento da dor em crianças acima de três meses de vida como tratamento único ou adjuvante (TADDIO et al., 1998). A dose recomendada situa-se entre 0,5 grama em recém-nascidos a dois gramas em crianças maiores, devendo ser aplicado de 30 a 60 minutos antes do procedimento para que ocorra absorção adequada (NILLSON et al., 1990; DUTTA et al., 1999). A principal restrição que, no entanto, tem sido questionada é o uso em recém-nascidos prematuros devido ao risco de causar metemoglobinemia, entretanto

esse risco parece só existir quando outros fármacos também associados à metemoglobinemia estão sendo usados concomitantemente.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito analgésico da mistura de oxigênio e óxido nítrico a 50% (Livopan[®]) com o EMLA[®], assim como o eventual efeito sinérgico entre essas intervenções antes, durante e após punção lombar para realização de quimioterapia intratecal em pacientes pediátricos com doenças onco-hematológicas.

REFERÊNCIAS

ANNEQUIN, D. et al. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. **Pediatrics**, Illinois, v. 105, n. 4, p. 1-6, apr. 2000.

BAILEY B. et al. Comparison of four pain scales in children with acute abdominal pain in a pediatric emergency department. **Ann Emerg Med**, St. Louis, v.50, n. 4, p. 379-83, oct. 2007.

BECKER, D.E.; ROSENBERG, M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. **Anesth Prog**, Chicago, v. 55, n. 4, p. 124-130, oct. 2008.

BURNWEIT, C. et al. Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? **J Pediatr Surg**, New York, v. 39, n. 3, p. 495-499, mar. 2004.

CHAMBERS C. T. et al. A comparison of faces for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. **Pain**, Amsterdam, v. 83, n. 1, p. 25-35, oct. 1999.

CHORDAS, C. Post-dural puncture headache and other complications after lumbar puncture. **J Pediatr Oncol Nurs**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 244-259, nov./dec. 2001.

CONNELLY M. The verbal numeric rating scale in the pediatric emergency department: what do the numbers really mean? **Pain**, Amsterdam, v. 149, n. 2, p. 167-8, may. 2010.

DEVI, B.C.; TANG, T.S. Documenting pain as the fifth vital sign: a feasibility study in an oncology ward in Sarawak, Malaysia. **Oncology**, Basel, v. 74, n. 1, p. 35-39, aug. 2008.

DUTTA, S et al. Use of eutectic mixture of local anesthetics in children. **Indian J Pediatr**, New Dheli, v. 66, n. 5, p. 707-715, Sep./Oct. 1999.

GALL, O. et al. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. **Lancet**, Boston, n. 358, v. 9292, p. 1514-1515, nov. 2001.

GERIK, S.M. Pain management in children: developmental considerations and mind-body therapies. **South Med J**, Birmingham v. 98, n. 3, p. 295-302, mar. 2005.

GORDON, D.B. et al. A 10-year review of quality improvement monitoring in pain management: recommendations for standardized outcome measures. **Pain Manag Nurs**, Philadelphia, v. 3, n. 4, p. 116-130, 2002.

GORDON, D.B. et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 165, n. 14, p. 1574-1580, dec. 2005.

HAIN, R.D.; CAMPBELL, C. Invasive procedures carried out in conscious children: Contrast between North American and European paediatric oncology centres. **Arch Dis Child**, London, v. 85, n. 1, p. 12-15, jul. 2001.

HARROP, J.E. Management of pain in childhood. **Arch Dis Child Educ Prat Ed**, London, v. 92, n. 4, p. 101-108, aug. 2007.

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

LANNALFI, A. et al. Painful procedures in children with cancer: comparison of moderate sedation and general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 45, n. 7, p. 933-938, dec. 2005.

LYNCH, M. Pain as the fifth vital sign. **J Intraven Nurs**, Hagerstown, v. 24, n. 2, p. 85-94, nov. 2001.

MAREC-BÉRARD, P. et al. A positioning pillow to improve lumbar puncture success rate in paediatric haematology-oncology patients: a randomized controlled trial. **BMC Cancer**, London, v. n. 96, p. 21-28, sep. 2009.

McGRATH, P.A. Development of the World Health Organization Guidelines on Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 12, n. 2, p. 87-92, aug. 1996.

MERCADANTE, S. Cancer pain management in children. **Palliat Med**, London, v. 18, n. 7, p. 654-662, oct. 2004.

NAGEL, K. et al. Pediatric oncology sedation trial (POST): A double-blind randomized study. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 51, n. 5, p. 634-638, nov. 2008.

NILLSON A. et al. Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine induced methaemoglobinemia during infancy. **Br J Anaesth**, London, v. 64, n. 1. p. 72-76, jan. 1990.

SIRKIA, K. et al. Pain medication during terminal care of children with cancer. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 15, n. 4, p. 220-226, apr. 1998.

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

TOMLINSON, D. et al. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. **Pediatrics**, Illinois, v. 126, n. 5, p. 1168-1198, nov. 2010.

VOEPEL-LEWIS, T.; MALVIYA, S.; TAIR, A.R. Validity of parent ratings as proxy measures of pain in children with cognitive impairment. **Pain Management Nurs**, Philadelphia, v. 5, n. 4, p. 168-174, dec. 2005.

WEISMAN, S.J.; BERNSTEIN, B.; SCHECHTER, N.L. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. **Arch Pediatr Adolesc Med**, Chicago, v. 152, n. 2, p. 147-149, feb. 1998.

YASTER, M.; NICHOLS, D.G. Pain management in the critically ill child. **Pediatr**, New Dheli, v. 68, n. 8, p. 749-769, aug. 2001.

ZERNIKOW, B. et al. Stop the pain! A nation-wide quality improvement programme in paediatric oncology pain control. **Eur J Pain**, Oxford, v. 12, n. 7, p. 819-833, oct. 2008.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Artigos de revisão

3.1.1 Avaliação e tratamento da dor em oncologia infantil

Avaliação e tratamento da dor em oncologia infantil

Claudirene Milagres Araújo^{1,2}

Benigna Maria de Oliveira¹

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.

RESUMO

Nos últimos anos ocorreu considerável melhora na sobrevivência das crianças com câncer. Entretanto, apesar da crescente conscientização sobre as causas e tratamento da dor, estudos mostram que essas crianças continuam a experimentar diariamente sintomas angustiantes, físicos e emocionais, causados pela doença e seu tratamento. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a respeito das particularidades associadas à dor infantil relacionada ao câncer, salientando suas principais causas assim como as possibilidades terapêuticas disponíveis. Foram revisados artigos referentes ao tema proposto, publicados nos últimos 20 anos, entre janeiro de 1990 e novembro de 2010, utilizando as bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library of Medicine* - PubMed (MEDLINE).

A chave para o controle da dor é a obtenção de uma avaliação detalhada por equipe multidisciplinar para o desenvolvimento de um plano de tratamento específico para cada criança, com frequentes reavaliações. Apesar de algumas limitações, a escada analgésica da Organização Mundial de Saúde serve como pilar para o tratamento desses pacientes, contribuindo para o alívio da dor oncológica em todo o mundo. Para uma melhor abordagem, terapias combinadas - farmacológicas e não farmacológicas - devem ser utilizadas adaptando-as às necessidades individuais, com o objetivo de minimizar a dor e os efeitos adversos do tratamento.

Palavras-chave: Criança; Dor; Oncologia.

ABSTRACT

In recent years there has been a considerable improvement in survival of children with cancer. However, despite growing awareness about the causes and treatment of pain, studies show that these children continue to experience daily physical and emotional distressing symptoms caused by the disease and its treatment. The aim of this study was to review the literature regarding the particularities associated with pain related to cancer in children, highlighting their main causes and available therapeutic possibilities. We reviewed articles relating to the proposed theme published in the last 20 years, between January 1990 and November 2010 using the bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), and National Library of Medicine - PubMed (MEDLINE).

The key to pain control is to obtain a detailed evaluation by a multidisciplinary team to design a specific treatment plan for each child, with frequent reassessments. Despite some limitations, the analgesic ladder of the World Health Organization serves as a pillar to treat these patients, providing pain relief worldwide. For a better pain management, combined therapies (pharmacological and nonpharmacological) should be used adapted to individual needs, in order to minimize pain and side effects of treatment.

Key words: Child; Pain; Oncology.

INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou, para o ano de 2010, no Brasil, 9.386 novos casos de câncer na população abaixo dos 18 anos, incluindo todas as neoplasias, exceto os tumores de pele não-melanoma. As leucemias, os linfomas e os tumores do sistema nervoso central são as neoplasias mais comuns na infância, sendo que as leucemias correspondem a cerca de 30% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 15 anos de idade.¹

Nos últimos 25 anos, houve sensível melhora na sobrevida em cinco anos em todas as grandes séries de câncer na infância. Nos anos 70, a sobrevida em cinco anos ficava em torno de 50%, passando para 80% nas últimas décadas.² Grandes avanços ocorreram no tratamento das neoplasias pediátricas, principalmente devido à centralização do tratamento em instituições especializadas, às novas terapias medicamentosas e aos transplantes de medula óssea. No entanto, essas novas terapias podem se associar a uma série de efeitos indesejáveis, incluindo a dor e o comprometimento das funções orgânicas.^{2,3}

A dor é um dos sintomas mais comuns e angustiantes apresentados por crianças com câncer. Além da dor causada pelo tumor propriamente dito, esses pacientes são submetidos a protocolos de tratamento onde procedimentos potencialmente dolorosos estão inseridos com finalidades diagnóstica e terapêutica. Além disso, práticas empíricas de avaliação geralmente levam a uma não valorização da dor na criança resultando no seu subtratamento. O reconhecimento da dor por meio de escalas de avaliação, o conhecimento técnico-científico acerca da fisiopatologia da dor e do arsenal terapêutico disponível para seu tratamento, a sensibilidade para o problema e a mudança de comportamento no sentido de uma abordagem multidisciplinar são de suma importância para minimizar o sofrimento enfrentado por esses pacientes.

MÉTODOS

Estratégia de busca: foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Buscaram-se artigos indexados disponíveis nas bases eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library Of Medicine - PubMed* (MEDLINE), publicados entre janeiro de 1990 e novembro de 2010, utilizando-se os seguintes descritores: *children and pain; children and oncology; pain and oncology*. Foram aplicados então os seguintes limites: língua (inglesa, francesa, espanhola e portuguesa); idade (crianças de zero a 18 anos) e tipo de estudo (*meta-*

analysis; randomized controlled trial; review; practice guideline; clinical trial). Inicialmente, foram identificados 358 artigos na base SciELO e 8.056 artigos na base MEDLINE. Foram selecionados 886 artigos e, destes, utilizados 83 estudos para essa revisão. Além desses, a fim de não deixar de incluir dados sobre a realidade brasileira, o manual do Ministério da Saúde sobre o tema foi também incluído.¹

Fisiopatologia da Dor

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma sensação ou experiência emocional desagradável, relacionada a uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”.^{4,5} De acordo com a definição, a dor é um conceito subjetivo que requer a presença da consciência para permitir o reconhecimento do estímulo desagradável, além da necessidade do autorrelato para sua comprovação. No caso da dor infantil esse conceito foi, e tem sido, questionado uma vez que a ausência do autorrelato não implica ausência de dor.^{5,6}

Os mecanismos da dor em crianças e recém-nascidos são similares aos dos adultos e incluem transdução, transmissão, modulação e percepção.^{5,7} Porém, existem particularidades e diferenças na interação entre esses mecanismos, considerando crianças e, principalmente, os recém-nascidos em relação aos adultos, devido ao processo de desenvolvimento cognitivo e neurofisiológico nos primeiros anos de vida.⁶ Os lactentes e recém-nascidos, mesmo prematuros, têm capacidade de perceber a dor já ao nascimento.⁷

As principais fibras responsáveis pela transmissão dos impulsos dolorosos são classificadas como fibras A-delta (fibras grandes, mielinizadas e com condução rápida) e fibras C (pequenas, não-mielinizadas e de condução lenta). O sinal dessas fibras pode ser amplificado ou atenuado pela ativação dos neurônios adjacentes tanto na periferia quanto na medula espinhal. Os neurotransmissores na medula espinhal podem amplificar (substância P e neurocinina A), ou inibir (endorfinas, ácido gama aminobutírico - GABA e serotonina) a informação da dor.^{5,8} Os estímulos sensoriais nociceptivos chegam ao tálamo através dos tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico, quando então são distribuídos ao córtex cerebral. A percepção e o significado cognitivo do estímulo doloroso acontecem então na neuromatriz distributiva, e logo, não há um único “centro da dor” no córtex cerebral.^{5,6}

A modulação descendente ocorre através de estímulos eferentes de áreas supraespinhais tais como o *locus coeruleus* e os núcleos da rafe. Os principais

neurotransmissores que medeiam a inibição descendente são norepinefrina, serotonina, opioides endógenos, GABA e acetilcolina.⁵

Vários fatores podem afetar a percepção e a expressão da dor nas crianças, como hereditariedade, gênero, maturação do sistema nervoso, cognição, personalidade, aprendizagem, fatores socioculturais e experiências dolorosas anteriores. Além disso, a gravidade da doença, a expectativa de uma eventual recuperação e a capacidade de autocontrole da dor podem também influenciar. Sendo assim, é recomendável que o tratamento da dor reflita a complexidade dessa questão incorporando componentes sensoriais, afetivos, cognitivos e interpessoais.^{5,9-11}

Avaliação da Dor

Vários são os desafios na abordagem da dor em crianças, porém o maior deles é inerente à dificuldade, em muitos casos (crianças na fase pré-verbal, deficiências cognitivas), delas expressarem objetivamente o que sentem. Não existe uma escala para avaliação da dor que seja específica e exclusiva para o uso em crianças com câncer. Sendo assim, a estratégia para avaliação se baseia na utilização de escalas já validadas, utilizadas na avaliação da dor em diferentes situações em pediatria.

Quando se trata de crianças menores, lactentes e recém-nascidos, que ainda não verbalizam, a avaliação da dor deve ser realizada de forma indireta, necessitando de um avaliador habilitado e treinado, capaz de inferir a experiência dolorosa por meio de métodos fisiológicos (alterações da frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, sudorese, dilatação pupilar, dosagens hormonais) e comportamentais (postura, choro – vocalização, e principalmente mímica facial) e a partir daí estabelecer a estratégia terapêutica mais adequada.^{12,13}

Crianças a partir dos três anos de idade são capazes de descrever, com relativa precisão, a experiência dolorosa, o que permite lançar mão do padrão-ouro entre os métodos de avaliação da dor, o autorrelato, ficando então as escalas comportamentais associadas a parâmetros fisiológicos reservadas aos recém-nascidos, lactentes, crianças com déficits cognitivos e aquelas intubadas em unidades de terapia intensiva. Desse modo, crianças já aos três anos de idade podem lançar mão do autorrelato, uma vez que sejam oferecidos artifícios para essa finalidade (uso de escala de faces, cores, etc). Assim, as crianças precisam ser incentivadas a descrever sua dor de forma apropriada, sem receio de serem submetidas a novos procedimentos dolorosos como resultado dessa avaliação.^{13,14}

Dentre as diferentes escalas, a que parece ser mais adequada à criança que ainda não foi alfabetizada ou não recebeu conhecimentos aritméticos, é a escala das faces, indicada por Wong Baker em 1988, que consiste numa técnica em que seis figuras de faces são mostradas à criança. Esta escala foi validada para o uso em crianças maiores de três anos de idade e considerada de utilização fácil e rápida.^{4,15-18} Keck *et al.*¹⁷ em 1996 validaram a utilização da escala de Wong Baker, em crianças entre três e 18 anos de idade, com diagnóstico de doença hematológica ou oncológica, submetidas a procedimentos dolorosos. Outro estudo para validação da escala de Wong Baker foi realizado em 2010, em pacientes no serviço de urgência pediátrica com idade entre oito a 17 anos, para avaliação de dor aguda. Os autores constataram uma correlação uniforme entre a escala de Wong-Baker e a Escala Visual Analógica (EVA), o que pode facilitar o uso da escala de faces como ferramenta de avaliação da dor em pesquisas clínicas.¹⁸

A EVA é representada por uma linha de 100 mm de comprimento não graduada cujas extremidades correspondem à ausência de dor (situada à esquerda) e à pior dor imaginável (situada à direita). O paciente é orientado a fazer uma marca nesta escala que posteriormente é verificada com uma régua, obtendo-se a nota correspondente à intensidade da dor. Uma das limitações desta escala é a “questão gráfica”; ao ser reproduzida, deve-se levar em conta as proporções exatas da escala, para não ocorrerem erros de interpretação.¹⁴

A escala numérica verbal (ENV) consiste numa linha reta numerada de zero a dez centímetros, possuindo duas âncoras (de um lado zero – sem dor; do outro extremo, dez – pior dor imaginável). É uma escala validada, de fácil uso e que permite a comparação em diferentes fases de um procedimento e entre diferentes pacientes. Pode ser utilizada gráfica ou verbalmente a partir dos cinco anos de idade, recomendando-se que antes de utilizá-la seja feita uma avaliação dos conhecimentos aritméticos mínimos da criança.^{14,19}

A dor crônica pode ainda ser avaliada pelo uso de “questionários da dor” que são respondidos ao longo de alguns dias a fim de se ter maior compreensão do processo doloroso em suas várias dimensionalidades, o que representa melhor o processo ligado à dor crônica. Esses questionários também ajudam a evitar o viés de memória quanto à avaliação da dor no seguimento ambulatorial.²⁰

Particularidades quanto à dor no câncer em Pediatria

Estima-se que mais de 80% das crianças com câncer, em regime de internação, apresentem dor, e, em cerca da metade delas, a dor pode ser classificada como intensa. Nas

crianças que permanecem em regime ambulatorial, a dor está presente em cerca de 35% dos casos.²¹

A dor relacionada ao câncer é multifatorial e, dessa forma, alguns autores propõem três categorias para sua classificação: nociceptiva, neuropática e psicogênica. Não há uma classificação universal que contemple todos os fenômenos dolorosos e a multidimensionalidade que envolve a dor no câncer.^{7,10,22}

Clinicamente a experiência da dor pode variar nesses pacientes em relação à intensidade, frequência, local anatômico acometido e duração. Além do mais, frequentemente, são descritas concomitantemente características nociceptivas e neuropáticas da dor, sendo difícil dissociar tais classificações.^{22,23} A dor nociceptiva corresponde a 31% dos casos, a dor neuropática equivale a 14%, sendo que a combinação das mesmas corresponde à maioria, 54% dos casos.¹⁰

A dor nociceptiva é causada pela estimulação dos receptores de dor (nociceptores), nas estruturas cutâneas e/ou músculo-esqueléticas profundas. Ela tem uma característica proporcional, ou seja, quanto maior o número de receptores ativados maior será a intensidade da dor experimentada. Os exemplos mais comuns relacionados ao câncer neste tipo de dor são: o dano tecidual causado pelo crescimento do tumor, trauma, inflamação e ainda o trauma da manipulação cirúrgica. Tanto a dor visceral quanto a dor somática podem ser descritas como nociceptivas. A dor nociceptiva pode também ser resultado de alguns procedimentos diagnósticos como punção lombar, coleta de mielograma ou punções biópsias.²²

A dor neuropática está relacionada a mudanças sensoriais causadas por danos ao sistema nervoso central ou periférico. É tipicamente descrita como uma dor em queimação, pontadas, choque, formigamento ou dor em agulhamento e que tende a irradiar-se através do dermatomo acometido e, normalmente, não responde adequadamente à terapia com opioides. Os exemplos mais comuns são devido à infiltração tumoral que pode ser: de nervos periféricos, raízes nervosas ou mesmo da medula espinhal ou do cérebro. Pode também ser causada por medidas de tratamento de controle da doença tais como cirurgia, quimioterapia, radioterapia que podem induzir a neuropatia ou neurite.²⁴

A avaliação contínua da dor em crianças com câncer é de extrema importância, pois “picos de dor” podem, dessa forma, ser antecipados. Friedrichsdorf *et al.*²⁵ em um estudo realizado com 27 crianças de sete a 18 anos, relatam que episódios de dor súbita aguda são comuns em pacientes pediátricos portadores de câncer com dor supostamente controlada. Esses episódios podem durar de segundos a minutos, em torno de três a quatro vezes ao dia,

sendo que as crianças mais novas são mais vulneráveis a um maior número de episódios e por maior tempo de acometimento.

A dor relacionada ao tumor

Há relativamente poucos estudos que dizem respeito exclusivamente aos sintomas experimentados pelas crianças com câncer. A dor talvez seja o sintoma mais importante, por sua prevalência e impacto direto na qualidade de vida da criança. Além disso, há repercussões sobre familiares e equipe de saúde que lidam com essas crianças.

A dor relacionada ao tumor propriamente dito é resultado da invasão direta pelo tumor dos nervos, ossos, partes moles, ligamentos e fáscia; a dor visceral decorre da distensão e obstrução de vísceras. Até cerca de dois terços dos episódios de dor nos pacientes com câncer podem resultar do acometimento local do tumor propriamente dito.²²

A dor relacionada aos procedimentos propedêuticos e terapêuticos

Além da dor associada ao tumor, a maioria dessas crianças necessita ser submetida a procedimentos dolorosos para diagnóstico ou tratamento do câncer ou das complicações relacionadas à doença.²⁶⁻²⁹

A punção lombar e a aspiração da medula óssea são procedimentos frequentemente repetidos durante o diagnóstico, tratamento e vigilância do seguimento em crianças com câncer.²⁸⁻³⁰ Além da dor no momento do procedimento, as crianças sofrem com sentimentos de ansiedade e medo (antecipação), antes e durante a realização desses procedimentos. O uso de analgesia e sedação para reduzir a dor e o estresse durante procedimentos como a punção lombar, aspiração de medula óssea, biópsia de medula e quimioterapia intratecal de pacientes pediátricos tem sido descrito na literatura,³¹⁻³⁴ sendo atualmente prática comum em diversos centros de oncologia pediátrica.^{35,36}

O tratamento da dor durante os procedimentos terapêuticos e propedêuticos tem por objetivo, além da analgesia propriamente dita, acalmar, diminuir a ansiedade e o medo, obter cooperação para a realização do procedimento e, em alguns casos, produzir inconsciência e amnésia. Esse tratamento além de reduzir ou eliminar a dor deve, ao mesmo tempo, manter a segurança da criança durante e após o procedimento, além de minimizar os efeitos residuais da medicação utilizada.³⁷

A dor relacionada à quimioterapia

Segundo Jacob³⁸ a dor nas crianças com câncer pode estar mais associada à terapia (78% a 94%) do que propriamente ao envolvimento do câncer (13% a 29%).

A dor resultante do tratamento do câncer, frequentemente tem também característica de dor neuropática. A síndrome clínica de dor neuropática mais comum é causada por agentes quimioterápicos, particularmente a vincristina e a cisplatina e, mais raramente, a citarabina.³⁷ A dor relacionada ao uso de quimioterápicos pode acometer até 90% dos pacientes pediátricos. Pode ser grave e incapacitante e comprometer decisivamente a qualidade de vida da criança. O reconhecimento precoce e o tratamento eficaz são de extrema importância.^{38,39} Frequentemente os pacientes apresentam disestesias com distribuição em “luva” ou em “bota”. Ocorre geralmente associação com déficits autonômicos, sensoriais e motores, além de depressão dos reflexos tendíneos profundos. A suspensão do quimioterápico pode melhorar este tipo de neuropatia por semanas ou meses, mas, pode também haver permanência da dor mesmo depois da suspensão do medicamento.³⁸

Além da dor, outros sintomas físicos e psicológicos podem ocorrer, resultantes do tumor propriamente dito ou da terapia relacionada ao câncer, como: náuseas, vômitos, ansiedade, fadiga, perda de apetite, constipação ou diarreia, dificuldade de engolir, lesões de mucosa (oral, faríngea, esofágica e anal), insônia e fobia.^{3,39,40} Além disso, frequentemente as crianças requerem tratamento intensivo para controle de infecções, distúrbios hematológicos e hidroeletrólíticos. Todas essas situações podem cursar com dor.²⁶

Tratamento da dor no câncer em Pediatria

Na maioria das vezes, a fisiopatologia da dor determina a seleção dos medicamentos a serem utilizados, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para dor nociceptiva e traumática em partes moles e ossos, antiespasmódicos para dor visceral, corticoides, anticonvulsivantes e antidepressivos para dor neuropática. Comumente é necessária uma associação de várias modalidades de medicações para o controle da dor, principalmente da dor neuropática, incluindo analgésicos opioides e não opioides, antidepressivos, esteroides, tratamentos cirúrgicos (neurólises), além de medidas não farmacológicas e de adaptação da escolha dos quimioterápicos utilizados. O modo de emprego e a eficácia de cada uma dessas alternativas ainda necessitam ser determinados por pesquisas futuras, dificultando uma recomendação padrão.^{39,41} É ponto consensual, entretanto, que a equipe multidisciplinar envolvida no tratamento das crianças com câncer saiba reconhecer a dor e avaliá-la de maneira sistemática e com reprodutibilidade para que se possa obter maior eficácia do tratamento.³⁸

Medidas não farmacológicas de alívio da dor no câncer em Pediatria

O termo medicina alternativa complementar (MAC) ou terapia adjuvante não farmacológica refere-se a tratamentos que muitas vezes são utilizados em conjunto com medidas farmacológicas da medicina convencional e geralmente de maneira sinérgica. Associadas aos fármacos, essas terapias podem atuar, não apenas na dor causada pelo tumor como também, diminuindo os efeitos colaterais indesejáveis causados pelo diagnóstico e tratamento do câncer.³ O desejo dos pais em melhorar a saúde dos filhos é o fator que mais contribui na decisão de utilizar essas terapias, que muitas vezes podem ser desconhecidas pelo médico responsável pela criança.⁴²

Pesquisas têm sido realizadas para avaliar a segurança e eficácia dessas modalidades terapêuticas, uma vez que a utilização da MAC é crescente e está estimada entre 31 e 84% dos casos.⁴² Algumas terapias como a hipnose e acupuntura possuem evidência de maior eficácia se comparadas a outras, como a utilização de ervas e a homeopatia.³⁹

Como a dor secundária ao câncer é geralmente de difícil controle, sendo muitas vezes necessário utilizar opioides em altas doses e com esquema de rotação frequente, nesses casos, a utilização de adjuvantes além de terapias complementares e da MAC, deve ser considerada, na tentativa de diminuir a quantidade de analgésicos utilizados.⁴³

Terapia com massagem

A terapia com massagem é uma técnica muito utilizada como complementar ao tratamento da dor oncológica nas crianças. É de fácil aplicação, não invasiva, podendo ser integrada de forma segura ao tratamento, minimizando os efeitos psicológicos e colaterais, inclusive a imunossupressão.⁴⁴ Loman⁴⁵ relata que a terapia com massagem é a modalidade da MAC mais utilizada em crianças com câncer nos Estados Unidos.

Apesar de não serem precisas, as principais indicações do uso da massagem são alívio de cólicas, gases, dor, relaxamento, minimização da insônia, além de promover maior envolvimento entre a equipe de cuidadores.^{44,45} Estudos envolvendo crianças com leucemia⁴⁶ e pacientes pediátricos com câncer submetidos ao transplante de medula óssea⁴⁷ concluíram que a terapia com massagem, realizada por profissionais ou pelos pais das crianças, pode ser importante adjuvante no tratamento, pois mostrou-se capaz de diminuir a ansiedade e o desconforto de pacientes e pais que aplicavam esse método. No estudo realizado por Phipps *et al.*⁴⁷, foi observada também uma redução no número de dias de internação dos pacientes

submetidos à massagem. Até o momento, os estudos não foram capazes de determinar quantitativamente a eficácia desse tratamento e delinear indicações precisas.

Hipnose

A hipnose vem sendo utilizada ao longo da história como um método terapêutico útil no alívio da dor associada a diversas causas, como a dor no câncer, em pacientes adultos e pediátricos.⁴⁸

Wild e Espie⁴⁸ realizaram uma revisão sistemática sobre a eficácia da hipnose na redução da dor e ansiedade em pacientes pediátricos oncológicos. Concluíram que a hipnose pode ser uma terapia adjuvante valiosa na diminuição da dor. Entretanto, dos nove estudos encontrados, apenas três (tipo caso-controle) eram bem conduzidos, com fator de confusão ou de viés devidamente considerados, o que limita a validade da revisão.

Outros estudos demonstraram que a hipnose pode reduzir a dor e a ansiedade em crianças com doenças oncológicas submetidas a procedimentos como aspiração de medula óssea, punção venosa e punção lombar.⁴⁹⁻⁵¹ No entanto, limitações relacionadas ao tamanho amostral ou à metodologia não possibilitam a generalização de suas conclusões. Assim, apesar de sinalizarem positivamente que a hipnose pode ser benéfica, mais pesquisas são necessárias para se estabelecer sua real eficácia no tratamento da dor em pacientes oncológicos.⁴⁸

Acupuntura

Existem algumas teorias para explicar os mecanismos de ação e os efeitos benéficos da acupuntura. A liberação de neurotransmissores como endorfinas, encefalinas e serotoninas seria um dos mecanismos propostos. Outras teorias sugerem que os efeitos da acupuntura são mediados através de regulação do sistema nervoso autônomo e do aumento do fluxo sanguíneo local pela produção de óxido nítrico.⁵²

A presença de vômitos associados à doença ou ao tratamento é uma causa de dor e desconforto nos pacientes oncológicos. Reindl *et al.*⁵³ também observaram que crianças que utilizaram antieméticos associados à acupuntura durante os ciclos de quimioterapia apresentaram diminuição dos episódios de náuseas e vômitos, reduzindo a quantidade de medicação recebida e ficando o paciente mais alerta durante a quimioterapia, quando comparadas ao grupo que recebia apenas terapia antiemética.

No entanto, são necessários novos estudos com número maior de pacientes pediátricos em uso de quimioterápicos para que conclusões definitivas sejam traçadas.

Musicoterapia

Várias teorias explicam o efeito da musicoterapia sobre o alívio da dor e ansiedade, dentre elas a redução dos níveis de cortisol e também um aumento dos níveis de ocitocina. Outra hipótese descrita, mais aceita, é a distração do paciente para algo agradável ou estimulante desviando a atenção de estímulos negativos⁵⁴.

Nguyen *et al.*⁵⁴ conduziram estudo clínico randomizado, envolvendo 40 crianças com leucemia, de sete a 12 anos de idade, distribuídas aleatoriamente em dois grupos: musicoterapia (utilizaram fones de ouvido com música) e grupo controle (utilizaram fone de ouvido sem música) durante o procedimento de punção lombar. Não foi utilizado nenhum tipo de anestésico para o procedimento. A ansiedade e a dor foram medidas através da ENV durante e após o procedimento, sendo encontrada uma diferença significativa na redução da dor nos pacientes que receberam musicoterapia. Os pacientes do grupo controle tiveram grandes alterações na frequência cardíaca e respiratória quando comparados aos do grupo da musicoterapia.

Barrera *et al.*⁵⁵ realizaram um estudo envolvendo 65 crianças com câncer, onde os pacientes e seus pais receberam entre 15 a 45 minutos diários de musicoterapia. Uma avaliação qualitativa mostrou impacto positivo no bem estar destas crianças. Esses achados preliminares são encorajadores e sugerem um efeito benéfico da musicoterapia em pacientes oncológicos hospitalizados.

Medidas farmacológicas utilizadas no tratamento da dor

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconizou em 1986 a escada analgésica para o tratamento da dor no câncer enfatizando a proximidade e interdependência entre avaliação e tratamento da dor. Essa abordagem pressupõe uma avaliação estagiada da intensidade da dor e recomenda o tipo de medicamento baseado nesta classificação.⁵⁶⁻⁵⁹

A versão da escada analgésica da OMS de 1986 propõe que o tratamento da dor se inicie com analgésicos comuns como a dipirona, paracetamol e AINEs (Figura 1)⁵⁷. Caso a dor não seja devidamente controlada, deve-se introduzir um opioide fraco associado aos analgésicos comuns e AINEs. No caso de dor intensa, recomenda-se o uso de opioides de alta potência sendo o protótipo a morfina, associada aos analgésicos comuns e AINEs. A escada analgésica também inclui a possibilidade de adição de adjuvantes como os usados para o tratamento de sintomas neuropáticos da dor.^{57,60} Os AINEs têm ação predominantemente periférica enquanto a dos opióides é predominantemente central, o que torna seu uso combinado vantajoso na maioria das vezes.⁶¹

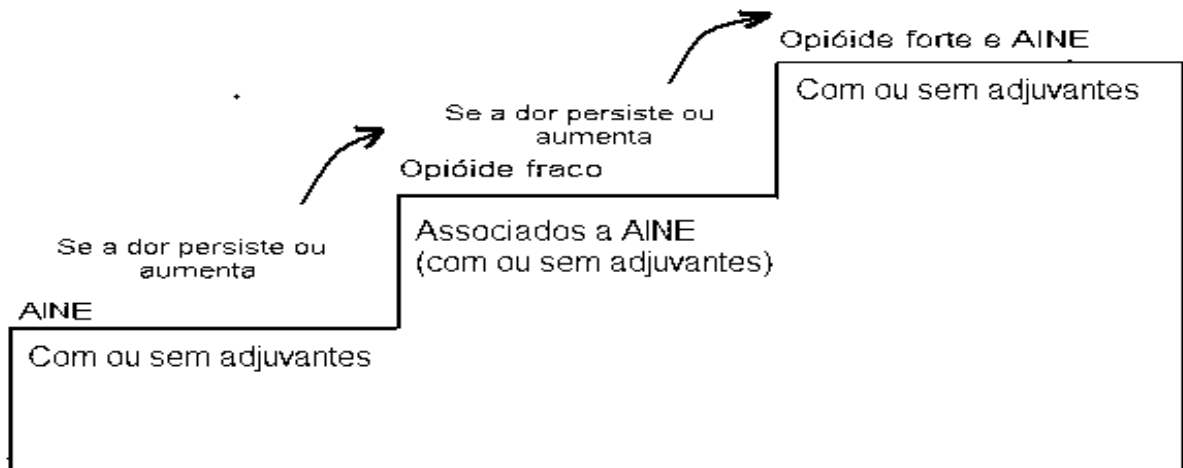


Figura 1- Escada analgésica para tratamento da dor no câncer proposta pela OMS. AINE (anti-inflamatório não esteroidal) Adaptada de: Vargas-Schaffer G. Can Fam Physician. 2010; 56(6):514-7.

Mishra *et al.*⁶² avaliaram o tratamento da dor no câncer pediátrico utilizando o método escalonado da OMS e concluíram que a dor pode ser bem tratada com esse método, sugerindo, ainda, que é necessário controle agressivo dos efeitos colaterais das medicações utilizadas.

Mais recentemente o acréscimo de um quarto degrau à escada analgésica foi proposto, estando nesse degrau pacientes com indicação de métodos invasivos, como procedimentos neurocirúrgicos (estimulação cerebral), bloqueios nervosos, neurólises (fenolização, alcoolização, termocoagulação e radiofrequência) (Figura 2).⁵⁷

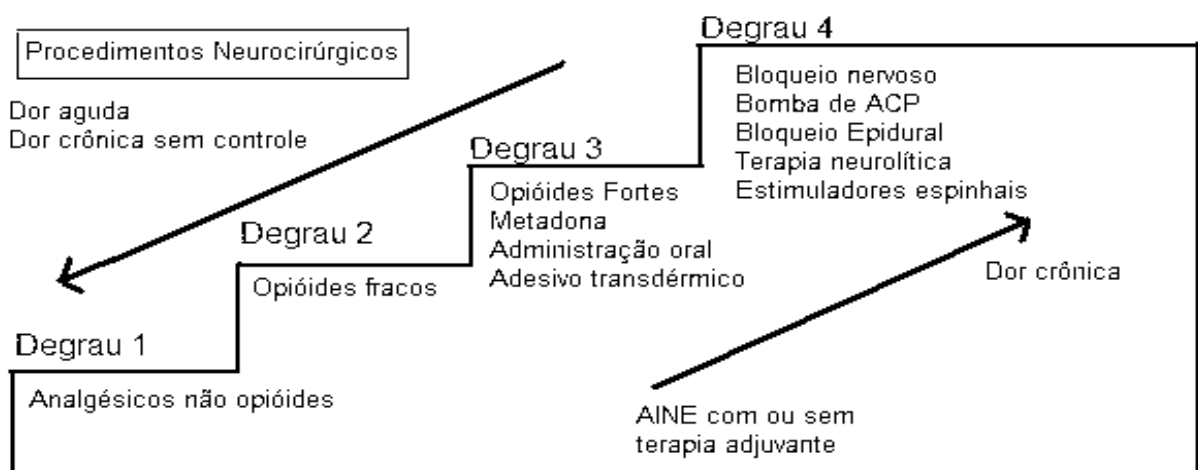


Figura 2- Adaptação da escada analgésica da OMS com quatro degraus. AINE (anti-inflamatório não esteróide) ACP (analgesia controlada pelo paciente) Adaptada de: Vargas-Schaffer G. Can Fam Physician. 2010; 56(6):514-7.

Segundo Vargas-Schaffer⁵⁷ a recomendação da OMS se baseia em cinco princípios, com o intuito de tornar o tratamento mais eficaz:

1. Administração oral de analgésicos – a via oral deve ser privilegiada sempre que possível;
2. Analgésicos devem ser prescritos em intervalos regulares – para o alívio adequado da dor é necessário respeitar a duração do efeito da medicação usada e prescrevê-la a intervalos definidos, em correspondência com o nível de dor dos pacientes. A dose deve ser reajustada até que o conforto do paciente seja atingido;
3. Analgésicos devem ser prescritos de acordo com a intensidade da dor avaliada por meio de escalas próprias – esse é um ponto de fundamental importância, sendo necessário acreditar na informação do paciente sobre a intensidade de sua dor e não presumir a intensidade de dor sentida pelo paciente;
4. A dose da medicação deve ser adaptada individualmente – não existe dosagem padrão no tratamento da dor sendo que cada paciente responde de maneira individual ao tratamento. A dose correta é aquela que permite alívio da dor. A posologia deve ser adaptada para que se consiga um balanço entre o efeito analgésico e os efeitos colaterais. Opioides usados para dor intensa, diferentemente dos utilizados para dor moderada, e AINES não possuem dose teto.
5. Analgésicos devem ser prescritos detalhadamente – uma vez que a distribuição da medicação ao longo do dia esteja estabelecida, é ideal fixar um programa pessoal escrito para o paciente. Dessa maneira, o paciente, sua família e a equipe médica terão as informações necessárias sobre quando e como as medicações devem ser administradas.

Estima-se que 80% das crianças acometidas de câncer em algum momento do curso de sua doença vão precisar de analgésicos fortes.⁶¹ Drake *et al.*⁶³ ressaltam que cerca de 10% a 30% das crianças não apresentam alívio adequado da dor com o tratamento convencional, sendo uma boa alternativa nessas situações a rotação de opioides. As drogas mais utilizadas juntamente com a morfina para tal rotação são fentanil, hidromorfona, metadona e oxicodeona. Nesse estudo foram avaliados os efeitos adversos secundários ao uso dos opioides e os autores concluíram que a rotação foi abordagem eficaz nas crianças, permitindo um equilíbrio entre efeitos analgésico e adversos, com diminuição de 90% destes últimos.

Anestesia tópica

Inúmeras são as intervenções dolorosas às quais as crianças com câncer são expostas diariamente. A anestesia tópica pode ser utilizada no tratamento da dor aguda, tendo como

principal efeito a obtenção de anestesia local sem efeitos sistêmicos. Uma das maiores limitações na 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 limita a utilização desta estratégia apenas a procedimentos eletivos. Como a grande maioria dos procedimentos dolorosos no diagnóstico e tratamento das crianças oncológicas não é de urgência e sim programada com antecedência como, por exemplo, coletas de sangue venoso, realização do mielograma e punção lombar, a anestesia tópica tem sido bastante empregada.

Dentre as medidas anestésicas tópicas mais utilizadas encontra-se o EMLA[®] (mistura eutética de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) utilizado com segurança, já há vários anos, para controle da dor causada por diversos procedimentos invasivos pediátricos.⁶⁴⁻⁶⁶ A mistura anestésica deve ser aplicada sobre a pele íntegra que deverá ser ocluída com fita hipoalergênica. A dose usualmente utilizada em crianças é de meio a dois gramas. O efeito produzido atinge uma profundidade de cerca de 5 mm, devendo a medicação ser aplicada 45 a 60 minutos antes do procedimento invasivo para que a anestesia seja máxima.

Estudos demonstram haver benefício no tratamento da dor secundária a punções arteriais e venosas.^{66,67} Breakey *et al.*³⁶ descrevem que o EMLA[®] está associado com a diminuição da dor relatada pelas crianças durante a punção lombar e tem-se mostrado uma alternativa eficaz à infiltração de lidocaína para essa situação.

A principal razão da restrição ao seu uso em crianças deve-se aos possíveis efeitos adversos, especialmente a metemoglobinemia.^{68,69}

Outro anestésico tópico que tem sido utilizado é o *patch* Synera[®] (mistura eutética 1:1 de 70 mg de lidocaína e 70 mg de tetracaína), um adesivo, com sistema de aquecimento que gera uma quantidade controlada de calor (39°C a 41°C) para acelerar a penetração transcutânea dos anestésicos, promovendo efeito analgésico em menor tempo, e que também deve ser utilizado em pele íntegra.^{70,71}

Sethna *et al.*⁷¹ e Singer *et al.*⁷² conduziram estudos aleatorizados, duplo encobertos, com crianças de três a 17 anos para avaliar a eficácia e segurança do *patch* Synera[®] no alívio da dor durante a punção venosa. Ambos demonstraram que a aplicação do adesivo de lidocaína e tetracaína antes da punção venosa é eficaz para reduzir a dor durante a intervenção.

Óxido nitroso

O óxido nitroso (N₂O) tem sido usado como analgésico/anestésico há quase 200 anos, desde a descrição de suas propriedades por um dentista americano. É um gás incolor, inodoro

e não irritante aos tecidos; produz analgesia de início rápido e de curta duração, sem perda da consciência, na maioria dos casos. Assim, o óxido nitroso é um hipnótico “fraco”, porém um analgésico “forte”. Não possui um único mecanismo de ação sendo o mais provável a inibição dos receptores NMDA (N-metil D-aspartato).⁷³⁻⁷⁵ É transportado no sangue como gás livre que não se combina com a hemoglobina e não sofre biotransformação. A eliminação ocorre pela expiração e sua baixa solubilidade permite-lhe ser removido rapidamente.⁷⁵

O óxido nitroso pode oferecer analgesia apropriada para a maioria dos procedimentos comuns tais como canulação venosa, punção lombar, suturas, colocação de drenos e trocas de curativos, dentre outros. Para que não ocorra hipóxia durante a administração, a inalação deve ser feita com uma mistura gasosa em oxigênio, estando disponível comercialmente uma mistura em cilindro único previamente preparada a 50%.⁷⁴

O óxido nitroso na mistura com oxigênio a 50% (50:50) permite a manutenção dos reflexos protetores da via aérea, sendo a técnica de administração simples, a analgesia de início rápido e de curta duração com algum grau de amnésia e sem a necessidade de jejum para os pacientes. Seu uso diminui também os custos hospitalares, formalidades burocráticas, custos e congestionamentos associados às salas cirúrgicas.^{73,74,76} O uso do óxido nitroso a 50% em oxigênio é bastante seguro, inclusive para uso ambulatorial, quando empregado como agente analgésico único, e permite a redução da dor/desconforto em procedimentos moderadamente dolorosos em crianças cooperativas.⁷⁷

Annenquim *et al.*⁷⁸, em estudo avaliando 31 instituições, com 1.019 pacientes abaixo de 18 anos, durante os procedimentos de punção lombar, coleta de mielograma, reparo de lacerações e procedimentos menores, concluíram que os melhores resultados de analgesia são obtidos em crianças acima de três anos e que o uso da mistura de óxido nitroso a 50% em oxigênio mostrou-se seguro e eficaz.

Em outro estudo, os autores avaliaram noventa crianças submetidas a procedimentos de punção lombar, coleta de mielograma e punções venosas, com o uso de analgesia com óxido nitroso em proporções variáveis com oxigênio entre 50 e 70%. Concluíram que as crianças com mais de seis anos obtiveram menor nível de desconforto durante o procedimento. Em 86% das crianças não foram observados efeitos adversos, sendo que em 93% dos casos os critérios de sedação consciente foram alcançados e 65% dos pacientes não se recordaram do procedimento realizado. O óxido nitroso foi considerado efetivo no alívio do desconforto associado aos procedimentos dolorosos, com mínimos efeitos colaterais e curto tempo de recuperação (em média três minutos).⁷⁹

Os estudos mostram baixa incidência de efeitos adversos associados ao uso da mistura de óxido nitroso em oxigênio a 50%, uma vez obedecidas as recomendações para seu uso. Dentre os possíveis efeitos adversos citam-se náusea, vômitos, laringoespasma, agitação e disforia. Há ainda relatos de uma rara complicação da utilização do óxido nitroso: a mielosupressão e neurotoxicidade causadas pela diminuição da biodisponibilidade da cobalamina (vitamina B₁₂).^{75,80-84}

Entre as contraindicações ao uso do óxido nitroso estão diminuição do nível de consciência (traumatismo cranioencefálico), hipertensão intracraniana, pneumotórax e outras desordens envolvendo acúmulo de gás em espaços corporais não distensíveis.⁸¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O alívio da dor na criança com câncer é parte fundamental do tratamento. As avaliações da dor nessas crianças devem ser fidedignas e traduzirem com precisão sua intensidade para que se possa instituir o tratamento mais adequado. Intervenções farmacológicas e não farmacológicas em abordagem multidisciplinar devem ser incorporadas aos programas de tratamento, com o objetivo de diminuir a dor e o sofrimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(5):277-300.
3. Rheingans JI. A systematic review of nonpharmacologic adjunctive therapies for symptom management in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007; 24(2):81-94.
4. Harrop JE. Management of pain in childhood. *Arch Dis Child Educ Prat Ed*. 2007; 92(4):101-8.
5. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47(3):487-512.
6. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA*. 2005; 294(8):947-54.
7. Slover R, Coy J, Davids HR. Advances in the management of pain in children: acute pain. *Adv Pediatr*. 2009; 56:341-58.
8. Sidall PJ, Cousins MJ. Pain mechanisms and management: an update. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995; 22(10):679-88.
9. Wild MR, Espie CA. The efficacy of hypnosis in the reduction of procedural pain and distress in pediatric oncology: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 2004; 25(3):207-13.
10. Mishra S, Bhatnagar S, Singh M, Gupta D, Jain R, Chauhan H, *et al*. Pediatric cancer pain management at a regional cancer center: implementation of WHO Analgesic Ladder. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20(2):239-44.
11. Chaffee S. Pediatric palliative care. *Prim Care*. 2001; 28(2):365-90.
12. Silva YP, Gomez RS, Máximo TA, Silva AC. Pain evaluation in neonatology. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007; 57(5):565-74.
13. Solodiuk J, Curley MA. Pain assessment in nonverbal children with severe cognitive impairments: the Individualized Numeric Rating Scale (INRS). *J Pediatr Nurs*. 2003; 18(4):295-9.
14. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005; 14(7):798-804.
15. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics*. 2010; 126(5):1168-98.
16. Schiavenato M. Facial expression and pain assessment in the pediatric patient: the primal face of pain. *J Spec Pediatr Nurs*. 2008; 13(2):89-97.
17. Keck JF, Gerkenmeyer JE, Joyce BA, Schade JG. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain. *J Pediatr Nurs*. 1996; 11(6):368-74.
18. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, *et al*. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2010 Jan;17(1):50-4.
19. Connelly M. The verbal numeric rating scale in the pediatric emergency department: what do the numbers really mean? *Pain*. 2010; 149(2):167-8.
20. Wincent A, Lidén Y, Arnér S. Pain questionnaires in the analysis of long lasting (chronic) pain conditions. *Eur J Pain*. 2003; 7(4):311-21.
21. Collins JJ. Palliative care and the child with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002; 16(3):657-70.

22. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1138:278-98.
23. Zernikow B, Meyerhoff U, Michel E, Wiesel T, Hasan C, Janssen G, *et al.* Pain in pediatric oncology-children's and parents' perspectives. *Eur J Pain.* 2005; 9(4):395-406.
24. Bhatnagar S, Mishra S, Roshni S, Gogia V, Khanna S. Neuropathic pain in cancer patients-prevalence and management in a tertiary care anesthesia-run referral clinic based in urban India. *J Palliat Med.* 2010; 13(7):819-24.
25. Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M, Stevens M, Collins JJ. Breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 34(2):209-16.
26. Sapolnik R. Intensive care therapy for cancer patients. *J Pediatr.* 2003; 79(Supl 2):31-42.
27. Mercadante S. Cancer pain management in children. *Palliat Med.* 2004; 18(7):654-62.
28. Collins JJ, Devine TD, Dick GS, Johnson EA, Kilham HA, Pinkerton CR, *et al.* The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 23(1):10-6.
29. Nguyen TN, Nilsson S, Hellström AL, Bengtson A. Music therapy to reduce pain and anxiety in children with cancer undergoing lumbar puncture: a randomized clinical trial. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2010; 27(3):146-55.
30. Stevens B. Pain assessment and management in infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49(Supl 7):1097-101.
31. Iannalfi A, Bernini G, Caprilli S, Lippi A, Tucci F, Messeri A. Painful procedures in children with cancer: comparison of moderate sedation and general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45(7):933-8.
32. Barnes C, Downie P, Chalkiadis G, Camilleri S, Monagle P, Waters K. Sedation practices for Australian and New Zealand paediatric oncology patients. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(2):170-2.
33. Ellis JA, Villeneuve K, Newhook K, Ulrichsen J. Pain management practices for lumbar punctures: are we consistent? *J Pediatr Nurs.* 2007; 22(6):479-87.
34. Meneses CF, de Freitas JC, Castro CG Jr, Copetti F, Brunetto AL. Safety of general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspirate/biopsy in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31(7):465-70.
35. Ellis JA, McCarthy P, Hershon L, Horlin R, Rattray M, Tierney S. Pain practices: a cross-Canada survey of pediatric oncology centers. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2003; 20(1):26-35.
36. Breakey VR, Pirie J, Goldman RD. Pediatric and emergency medicine residents' attitudes and practices for analgesia and sedation during lumbar puncture in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007; 119(3):631-6.
37. Shankar V. Painless procedures in pediatrics pipe dream or a possibility. *Indian Pediatr.* 2006; 43(4):295-300.
38. Jacob E. Neuropathic pain in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004; 21(6):350-7.
39. Ladas EJ, Post-White J, Hawks R, Taromina K. Evidence for symptom management in the child with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28(9):601-15.
40. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, *et al.* The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 19(5):363-77.
41. Friedrichsdorf SJ, Kang TI. The management of pain in children with life-limiting illnesses. *Pediatr Clin North Am.* 2007; 54(5):645-72

42. Kelly KM, Jacobson JS, Kennedy DD, Braudt SM, Mallick M, Weiner MA. Use of unconventional therapies by children with cancer at an urban medical center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22(5):412-6.
43. Deng G, Cassileth BR. Integrative oncology: complementary therapies for pain, anxiety, and mood disturbance. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2):109-16.
44. Hughes D, Ladas E, Rooney D, Kelly K. Massage therapy as a supportive care intervention for children with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2008; 35(3):431-42.
45. Loman DG. The use of complementary and alternative health care practices among children. *J Pediatr Health Care.* 2003; 17(2):58-63.
46. Field T, Cullen C, Diego M, Hernandez-Reif M, Sprinz P, Beebe K, *et al.* Leukemia immune changes following massage therapy. *J Bodyw Mov Ther.* 2001; 5(4):271-274.
47. Phipps S, Dunavant M, Rai SN, Deng X, Lensing S. The effects of massage in children undergoing bone marrow transplant. *Massage Therapy Journal.* 2004; 43(3):62-71.
48. Wild MR, Espie CA. The efficacy of hypnosis in the reduction of procedural pain and distress in pediatric oncology: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr.* 2004; 25(3):207-13.
49. Kuttner L, Bowman M, Teasdale M. Psychological treatment of distress, pain, and anxiety for young children with cancer. *J Dev Behav Pediatr.* 1998; 9:374-381.
50. Smith JT, Barabasz A, Barabasz M. Comparison of hypnosis and distraction in severely ill children undergoing painful medical procedures. *J Couns Psychol.* 1996; 43:187-195.
51. Liossi C, Hatira P. Clinical hypnosis versus cognitive behavioral training for pain management with pediatric cancer patients undergoing bone marrow aspirations. *Int J Clin Exp Hypn.* 1999; 47:104-116.
52. Jindal V, Ge A, Mansky PJ. Safety and efficacy of acupuncture in children: a review of the evidence. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30(6):431-42.
53. Reindl TK, Geilen W, Hartmann R, Wiebelitz KR, Kan G, Wilhelm I, *et al.* Acupuncture against chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology. Interim results of a multicenter crossover study. *Support Care Cancer.* 2006; 14(2):172-6.
54. Nguyen TN, Nilsson S, Hellström AL, Bengtson A. Music therapy to reduce pain and anxiety in children with cancer undergoing lumbar puncture: a randomized clinical trial. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2010; 27(3):146-55.
55. Barrera ME, Rykov MH, Doyle SL. The effects of interactive music therapy on hospitalized children with cancer: a pilot study. *Psychooncology.* 2002; 11(5):379-88.
56. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, Barrie J, Farquhar-Smith P, Williams J, *et al.* Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med.* 2010; 11(6):872-96.
57. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010; 56(6):514-7.
58. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *Eur J Pain.* 2006; 10(7):587-95.
59. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F; Research Steering Committee of the EAPC. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med.* 2005; 19(6):477-84.

60. Azevedo FK, Kimura M, Jacobsen TM. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer*. 2006; 14(11):1086-93.
61. Goldman A. Pain management. *Arch Dis Child*. 1993; 68(3):423-5.
62. Mishra S, Bhatnagar S, Singh M, Gupta D, Jain R, Chauhan H, *et al*. Pediatric cancer pain management at a regional cancer center: implementation of WHO Analgesic Ladder. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20(2):239-44.
63. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*. 2004; 7(3):419-22.
64. Vetter TR. A comparison of EMLA cream versus nitrous oxide for pediatric venous cannulation. *J Clin Anesth*. 1995; 7(6):486-90.
65. Chang PC, Goresky GV, O'Connor G, Pyesmany DA, Rogers PC, Steward DJ, *et al*. A multicentre randomized study of single-unit dose package of EMLA patch vs EMLA 5% cream for venepuncture in children. *Can J Anaesth*. 1994; 41(1):59-63.
66. 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. *Pediatrics*. 1998; 101(2):E1.
67. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004 Feb;19(1):33-9.
68. Johnson D. Perioperative methemoglobinemia. *Can J Anaesth*. 2005; 52(7):665-8.
69. Noyes CD, Olufolabi AJ, Habib AS. Subtle desaturation and perioperative methemoglobinemia. The need for continued vigilance. *Can J Anaesth*. 2005; 52(7):771-2.
70. Curry SE, Finkel JC. Use of the Synera patch for local anesthesia before vascular access procedures: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med*. 2007; 8(6):497-502.
71. Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, Solodiuk JC, Zurakowski D, Berde CB. A randomized controlled trial to evaluate S-Caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology*. 2005; 102(2):403-8.
72. Singer AJ, Taira BR, Chisena EN, Gupta N, Chipley J. Warm lidocaine/tetracaine patch versus placebo before pediatric intravenous cannulation: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2008; 52(1):41-7.
73. Burnweit C, Diana-Zerpa JA, Nahmad MH, Lankau CA, Weinberger M, Malvezzi L, *et al*. Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? *J Pediatr Surg*. 2004; 39(3):495-9;
74. Steedman B, Watson J, Ali S, Shields ML, Patmore RD, Allsup DJ. Inhaled nitrous oxide (Entonox) as a short acting sedative during bone marrow examination. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28(5):321-4.
75. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog*. 2008; 55(4):124-30;
76. Jöhr M, Berger TM. Paediatric anaesthesia and inhalation agents. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005; 19(3):501-22.
77. Boulland P, Favier JC, Villeveille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J. Premixed 50% nitrous oxide and oxygen: theoretical recalls and practical modalities. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005; 24(10):1305-12.
78. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*. 2000; 105(4):E47.

79. Kanagasundaram SA, Lane LJ, Cavalletto BP, Keneally JP, Cooper MG. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures. *Arch Dis Child*. 2001; 84(6):492-5.
80. Gall O, Annequin D, Benoit G, Glabeke E, Vrancea F, Murat I. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet*. 2001; 358(9292):1514-5.
81. McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR. Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 2000; 93(6):1549-50.
82. Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr*. 2000; 137(3):427-8.
83. Paut O, Calm ejane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J. EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg*. 2001; 93(3):590-3.
84. Schmitt EL, Baum VC. Nitrous oxide in pediatric anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21(3):356-9.

3.1.2 Óxido Nitroso a 50% em oxigênio para procedimentos dolorosos pediátricos por não anesthesiologistas: uma revisão sistemática de literatura.

**ÓXIDO NITROSO A 50% EM OXIGÊNIO PARA PROCEDIMENTOS DOLOROSOS
PEDIÁTRICOS REALIZADOS POR NÃO ANESTESIOLOGISTAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**NITROUS OXIDE 50% IN OXYGEN FOR PAINFUL PEDIATRIC PROCEDURES
USED BY NON-ANESTESIOLOGISTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE
LITERATURE**

Título abreviado - Utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio

Claudirene M Araújo¹, Benigna M de Oliveira², Yerkes P Silva³

1. Mestranda do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Enfermeira, Professora do Curso de Enfermagem, Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, Belo Horizonte, MG.

2. Doutora. Professora Associada, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

3. Doutor, Orientador do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais. Especialista em Anestesiologia e em Pediatria pela Universidade Federal de Minas Gerais, Médico Hospital Lifecenter, Belo Horizonte, MG.

Resumo

Objetivo: Revisar os trabalhos publicados relacionados à utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio na diminuição da intensidade da dor durante a realização de procedimentos em crianças.

Fonte dos dados: Revisão sistemática dos últimos 40 anos indexados nas bases de dados: MEDLINE (PubMed), Cochrane BVS, SciELO e LILACS.

Síntese dos dados: As crianças geralmente submetem-se a inúmeros procedimentos dolorosos durante o diagnóstico e tratamento de doenças. Esses estímulos dolorosos repetidos causam impacto negativo na qualidade de vida dessas crianças e de seus familiares. Nesta revisão foram selecionados apenas dois estudos com qualidade metodológica adequada que relatam a utilização da mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio durante procedimentos dolorosos. Um estudo avaliou a dor durante a injeção intramuscular de Palivizumab, comparando o óxido nitroso isolado com o anestésico tópico EMLA[®] isolado e um terceiro grupo com as duas mediadas analgésicas associadas. O outro comparou a morfina ao óxido nitroso a 50% em oxigênio durante a retirada de dreno de tórax em crianças. A mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio mostrou-se eficaz na redução da dor leve a moderada durante a injeção intramuscular, entretanto quando utilizada em procedimentos que causam dor intensa, como retirada de dreno de tórax, não apresentou resultados estatisticamente superiores quando comparada à morfina.

Conclusão: São necessários novos estudos realizados em procedimentos que causam dor de diferentes intensidades, com metodologia adequada para que conclusões mais precisas sejam obtidas.

Abstract

Objective: To review the published studies related to the use of nitrous oxide at 50% in oxygen in order to decrease the pain intensity during procedures in children.

Data Source: Systematic review of papers over the last 40 years indexed in the database: MEDLINE (PubMed), Cochrane BVS, SciELO, and LILACS.

Data Summary: Children are generally submitted to several painful procedures during the diagnosis and treatment of several diseases. These repetitive painful stimuli cause a negative impact on the quality of life of these children and their relatives. In this review, only two studies with methodological appropriate quality were selected which report the use of the equimolar mixture of nitrous oxide during painful procedures. One study assessed pain during Palivizumab intramuscular injection comparing isolated nitrous oxide with EMLA[®] topic anesthetic, and with a third group where the two analgesic options were used. The other study compared morphine with nitrous oxide at 50% in oxygen during the withdrawal of thorax drain in children. The equimolar mixture of nitrous oxide in oxygen proved to be effective in decreasing the mild to moderate pain during the intramuscular injection. However, when it was used in procedures that cause severe pain such as the withdrawal of thorax drain, no statistically significant results were demonstrated when compared to morphine.

Conclusion: Further studies carried out on procedures that cause different intensity of pain using appropriate methodology are necessary to reach more definite conclusions.

Introdução

A literatura médica tem mostrado que crianças e recém-nascidos apresentam resposta à dor similar ou maior que os adultos. Entretanto as crianças continuam recebendo menor quantidade de analgésicos quando comparadas aos adultos, durante procedimentos dolorosos^{1,2}.

As repetidas experiências dolorosas que as crianças experimentam durante procedimentos executados nas unidades de internação, pronto atendimento e no atendimento pré-hospitalar para o diagnóstico e tratamento de doenças, ainda constituem um problema mundial, apesar da diversidade de técnicas e medicamentos que podem ser utilizados no alívio ou tratamento da dor²⁻⁴.

A convenção das Nações Unidas sobre os direitos da criança reconhece que a mesma é segmento vulnerável da população e que tem direito a uma atenção especial em todos os aspectos, incluindo a saúde⁴. Apesar desse reconhecimento, a prevenção e o alívio adequado da dor ainda não são feitos de forma rotineira, podendo a dor perdurar ao longo da vida dessas crianças, resultando em traumas, atrasos no desenvolvimento e processos depressivos^{2,5}.

Um processo multifatorial contribui para esse subtratamento da dor, sendo que o conhecimento inadequado dos profissionais de saúde sob a percepção da dor pela criança, o medo exagerado dos efeitos colaterais dos analgésicos e anestésicos e a falta de recursos para treinamento das equipes multiprofissionais se destacam entre as suas causas⁴.

Infelizmente, ainda é possível encontrar na rotina de vários profissionais de saúde a presença de métodos inadequados de abordagem da dor em crianças, sendo exemplo a contenção física realizada frente a procedimentos comuns como punções venosas, cateterismo vesical, sondagens gástricas, punções lombares, aspirações de medula óssea, reparo de lacerações e outros. o que intensifica os sentimentos de insegurança, impotência e desamparo da criança^{2,3,6}.

Dentre as diversas medidas analgésicas que podem ser utilizadas durante os procedimentos dolorosos, vários estudos relatam a utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio, como uma medida analgésica eficaz na redução da dor/desconforto em procedimentos moderadamente dolorosos em crianças^{2,7}. Essa modalidade terapêutica, já bem estabelecida em outros países, tornou-se recentemente também disponível no Brasil. O uso dessa mistura tem sido usado na Europa por profissionais de saúde não-anestesiologistas de maneira rotineira e a literatura tem demonstrado seu perfil de segurança².

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar os trabalhos publicados relacionados à utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio na diminuição da intensidade dolorosa durante a realização de procedimentos dolorosos em crianças.

Considerações gerais sobre o óxido nitroso a 50% em oxigênio: aspectos históricos

O óxido nitroso é gás incolor, inodoro e não irritante aos tecidos, que produz analgesia segura, sem perda de consciência. Suas propriedades são conhecidas há mais de dois séculos^{2,6,8,9}. O início do uso da mistura de óxido nitroso em oxigênio a 50% ocorreu na Inglaterra em 1961^{2,10}, sendo a princípio aplicado no alívio da dor durante o trabalho de parto (analgesia de parto). Posteriormente seu uso disseminou-se para outras especialidades e inclusive fora do ambiente hospitalar².

A mistura equimolar desses gases é estável e pode ser utilizada em um mesmo cilindro pressurizado. O fármaco apresenta rápido início de ação e também de eliminação após a interrupção da inalação. Como a mistura é fixa em 50% de cada gás, não necessita de preparo pré-operatório com jejum e apresenta poucos efeitos adversos e em menor intensidade, sendo uma alternativa eficaz à anestesia geral em crianças durante a realização de procedimentos dolorosos. Permite o controle da ansiedade e da dor leve a moderada em procedimentos de curta duração (15 a 30 minutos) sem, na maioria das vezes a utilização de outros métodos analgésicos associados^{4,10-14}.

Seu mecanismo de ação não é totalmente explicado, porém é provável que também envolva ação sobre receptores opioides, além do antagonismo dos receptores NMDA (N-metil D-aspartato). O uso da mistura de óxido nitroso a 50% em oxigênio requer a cooperação do paciente, pois é administrado através de uma máscara a qual deverá ser fixada à face da criança para evitar o escape do medicamento^{4,12,13}. Outra opção de administração disponível mais recentemente exclui a necessidade da máscara facial por utilizar uma válvula unidirecional inalatória que deve ser mantida junto à cavidade oral. Porém, do mesmo modo, necessita cooperação e entendimento do seu funcionamento pela criança sendo, pois, recomendada para crianças já na fase escolar. Assim, para facilitar e fornecer maior segurança na administração foram propostas alterações no sistema de administração do gás, incluindo o uso de bolsa de anestesia, válvula respiratória, um apito e uso de máscaras coloridas e perfumadas². Em todas as situações, a criança deve inalar o gás por dois a três minutos antes do início do procedimento a fim de obter uma analgesia adequada, sendo que após dez minutos da suspensão da mistura a criança consegue executar tarefas habituais para sua idade^{2,4,14,15}.

O óxido nitroso em oxigênio é utilizado em países da Europa, Austrália, África do Sul e Brasil sendo encontrado nas seguintes versões comerciais: Livopan[®], EMONO[®], MEOPA[®], Entonox[®], Kalinox[®], Medimix[®], Antasol[®], Oxynox^{®7}.

Profissionais não-anestesiologistas devem utilizar o óxido nitroso já previamente misturado com oxigênio em uma concentração a 50%. Isso mantém o perfil de segurança do fármaco, principalmente por evitar hipóxia durante e após sua administração².

Indicações da mistura de óxido nitroso a 50% em oxigênio

A mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio pode ser utilizada em pronto atendimentos, unidades de internação, no cuidado pré-hospitalar fornecendo analgesia adequada e imediata para dor leve a moderada em procedimentos comuns, como injeções

intramusculares⁶, punção venosa periférica^{16-18,19} e central⁸, suturas⁹, remoção de drenos²⁰, redução de fraturas²¹, punção lombar¹⁰, tratamento dentário^{11,22}, biópsia de medula óssea²³ e ainda em nível ambulatorial e para analgesia durante secções de fisioterapia.

Contraindicações

Algumas contraindicações importantes são descritas em relação ao uso da mistura, como diminuição do nível de consciência (traumatismo cranioencefálico), pneumotórax, lesões maxilo-faciais e outras desordens envolvendo acúmulo de gás em espaços corporais não distensíveis. Além disso, o óxido nitroso em oxigênio não é adequado para uso por longos períodos devido à associação com mielosupressão e neurotoxicidade causadas pela diminuição da biodisponibilidade da cobalamina (vitamina B₁₂)⁴.

Método

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura procurando-se por ensaios clínicos aleatórios que avaliaram a utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio durante procedimentos dolorosos em crianças.

Foram incluídos nessa revisão apenas ensaios publicados até setembro de 2011, abordando o efeito analgésico da utilização da mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio a 50% em procedimentos fora do centro cirúrgico em pacientes pediátricos de zero a 16 anos, de ambos os sexos, e ainda que utilizassem uma escala validada para avaliar a dor durante o procedimento. Os ensaios clínicos deveriam incluir em um dos grupos a utilização do óxido nitroso a 50% em oxigênio que poderia ser comparado com placebo ou com outra medida analgésica. Foram excluídos os estudos que associassem qualquer outra medida analgésica além da mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio a 50% no mesmo grupo de tratamento.

Processo de busca dos estudos

Os estudos para esta revisão foram identificados por meio de busca eletrônica realizada no período de agosto e setembro de 2011 nas seguintes bases de dados: *MedLINE* (*PubMed*), Registro de Ensaio Clínico Controlado da Colaboração Cochrane, *Scientific Electronic Library Online* (*Scielo*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Lilacs*). Foram pesquisados estudos publicados no período de setembro de 1971 a setembro de 2011 sendo a busca limitada aos idiomas inglês, francês, espanhol e português. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “50% nitrous oxide” and children, “nitrous oxide mixture 50%” and children, “nitrous oxide 50% and oxygen” and children, “nitrous oxide 50%” and children, “fixed 50% nitrous oxide” oxygen mixture and children, “50/50 mixture of nitrous oxide/oxygen and children”, “Entonox” and children, “equimolar mixture of N₂O and O₂” and children, “EMONO” and children, “Nitronox” and children, “Livopan” and children assim como seus correspondentes na língua portuguesa quando de sua pesquisa na base de dados *Scielo* e *Lilacs*. Após a pesquisa eletrônica, as referências bibliográficas dos estudos considerados relevantes, foram revisadas, cuidadosamente, com o objetivo de se encontrar artigos não localizados na referida pesquisa que poderiam conter os critérios de inclusão.

Processo de seleção dos Estudos

Utilizando a estratégia de busca mencionada, dois autores do presente estudo (CMA e YPS) avaliaram independentemente os resumos identificados. A avaliação da validade dos estudos tem sido identificada como uma das etapas mais importantes do processo de revisão por pares e, também, como um dos principais componentes de revisões sistemáticas.

Os estudos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e posteriormente informações adicionais sobre a metodologia dos mesmos estudos, e sobre os critérios de

inclusão e exclusão estabelecidos para essa revisão foram extraídos e transferidos para uma ficha de coleta. A seguir os mesmos dois revisores também de forma independente decidiram quais deles preenchiam os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os casos discordantes foram discutidos em uma reunião conjunta chegando-se a um consenso.

Foram identificados inicialmente 361 artigos sendo que após análise dos revisores, ao final, apenas três estudos preencheram os critérios para participar dessa revisão.

Os principais motivos de exclusão dos artigos potencialmente relevantes foram: não utilizar o óxido nítrico em uma concentração fixa a 50% em oxigênio, ensaio clínico não ser aleatório, estudo não possuir método específico de avaliação da dor e sim do comportamento da criança, estudo apresentar outra medida analgésica além da mistura equimolar associada no mesmo grupo de tratamento.

Depois de aplicado os critérios de exclusão mencionados, a qualidade do método dos estudos foi avaliada pelos mesmos dois revisores sendo realizada uma nova exclusão de estudos que não preenchessem os critérios estabelecidos como boa qualidade metodológica.

Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos também foi realizada por dois revisores (CMA e YPS) de forma independente e os desacordos também foram resolvidos por consenso. A concordância entre os escores assinalados pelos revisores foi avaliada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (ICC). O resultado foi classificado de acordo com a escala de concordância entre métodos de avaliação proposta por Shrout.²⁴ Essa escala consiste em cinco categorias: virtualmente sem concordância ($< 0,1$), concordância fraca (0,11-0,40), concordância razoável (0,41-0,60), concordância moderada (0,61-0,80) e concordância substancial (0,81-1,0).²⁴ Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), V.17.0, 2006 (SPSS, Chicago, EUA).

Foram incluídos nesta revisão apenas estudos qualificados como A ou B, segundo os critérios de avaliação do sigilo da alocação do Manual de Colaboração Cochrane²⁵. De acordo com esse manual, um estudo é classificado como A quando o mesmo é aleatório e em sua metodologia está relatado adequadamente o processo de alocação; é classificado como B quando o processo de alocação não está descrito, mas o autor menciona no texto que o estudo é aleatório; é classificado na categoria C quando o processo de alocação está descrito, porém apresenta erros de alocação; e finalmente é classificado como D quando os estudos não são aleatórios.

Para avaliar a qualidade do método dos estudos potencialmente elegíveis para essa revisão, discriminados na tabela 1, foi utilizada a escala descrita em 1996 por Jadad *et al.*²⁶ “Instrumento de Medida de viés em estudos que reportam dor” onde três respostas devem ser dadas para a metodologia do trabalho:

1 - O estudo foi descrito como randomizado (isso inclui o uso de palavras como randomizado, randomização, aleatório)?

2 - O estudo é descrito como duplo cego?

3 - Houve descrição das perdas de acompanhamento ou desistências?

A partir de então os itens são quantificados, onde cada critério pode receber uma nota de um ponto quando a resposta for positiva (sim) e zero ponto quando a resposta for negativa (não).

Não existem notas intermediárias.

Desse modo:

A. dar um ponto (+1 ponto) adicional se: para a questão um o método de geração da sequência de randomização estiver descrito e estiver apropriado (tabela de números aleatórios, geração computadorizada, etc);

B. dar um ponto (+1 ponto) adicional se: para a questão dois o método de cegamento estiver descrito e for apropriado;

C. subtrair um ponto (-1 ponto) se: para questão um o método de geração da sequência de randomização estiver descrito e for inapropriado (erro metodológico);

D. subtrair ainda um ponto (-1 ponto) se: para a questão dois o estudo for descrito como duplo cego mas o método de cegamento for inadequado.

Um estudo que relata um ensaio clínico pode dessa maneira receber uma nota que varia de 0 a 5.

Estudos com três pontos ou mais são considerados de alta qualidade e, aqueles com dois pontos ou menos, de baixa qualidade²⁶.

Resultados e discussão

Foram recuperados pela estratégia de busca 361 artigos, desses 130 foram excluídos, pois se repetiam pela utilização dos diferentes descritores e estavam presentes em mais de uma base de dados. Pela avaliação inicial do título e do resumo 218 artigos foram excluídos dos 231 restantes, seguindo os seguintes critérios de exclusão:

- o óxido nitroso estava sendo usado em uma concentração em oxigênio diferente de 50%;
- associava outra medida analgésica no mesmo grupo de comparação da mistura equimolar de óxido nitroso em oxigênio a 50%;
- não avaliavam a dor da criança e sim o comportamento;
- eram procedimentos realizados dentro do centro cirúrgico com uso de sistema anestésico para oferecer a mistura de gases;
- eram revisões de literatura.

Foram então classificados como potencialmente relevantes um total de 13 artigos^{6,10,12,14,15,16,20,21,27,28,29,30,31}.

Após leitura na íntegra dos artigos e aplicação dos critérios de avaliação do sigilo de alocação do Manual de Colaboração Cochrane três estudos restaram²⁵.

Assim, nestes três estudos foi aplicada a avaliação de qualidade do método²⁶ conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação da qualidade do método dos estudos potencialmente relevantes²⁶.

Autor	Estudo aleatório (0/1)	Método de alocação foi adequado (-1/ - /+1)	Estudo duplamente encoberto (0/1)	Método para encobrir foi apropriado (-1/ - /+1)	Descrição de abandonos e perdas (0/1)	Total
Bruce et al.²⁰ (2006)	1	-	1	1	1	4
Carbajal et al.⁶ (2008)	1	+ 1	1	+ 1	1	5
Evans et al.²¹(1995)	1	+ 1	0	-	0	2

A pontuação da qualidade do método dos estudos selecionados variou de 2 a 5. Assim, dos três estudos selecionados um foi excluído por apresentar uma pontuação inferior a três, sendo considerados de baixa qualidade.²⁶

O resultado da comparação entre os escores assinalados para os estudos pelos dois avaliadores (ICC=0,98, IC95%:0,76;0,99) indica um nível elevado de concordância (concordância substancial) na escala de qualificação utilizada²⁴.

A produção de ensaios clínicos randomizados com descrição detalhada utilizando o óxido nítrico em oxigênio a 50% como única medida analgésica é escassa, e a busca resultou em apenas dois estudos randomizados^{6,20} e considerados de qualidade adequada que foram publicados na língua inglesa entre os anos de 2006 e 2008.

A pontuação da qualidade do método dos estudos selecionados variou de 2 a 5. Assim, dos três estudos selecionados um foi excluído por apresentar uma pontuação inferior a três, sendo considerado de baixa qualidade.²⁶

O resultado da comparação entre os escores assinalados para os estudos pelos dois avaliadores (ICC=0,98, IC95%:0,76;0,99) indica nível elevado de concordância (concordância substancial) na escala de qualificação utilizada²⁴.

A produção de ensaios clínicos randomizados com descrição detalhada utilizando o óxido nítrico em oxigênio a 50% como única medida analgésica é escassa. A busca resultou em apenas dois estudos randomizados^{6,20}, considerados de qualidade adequada. Eles foram publicados na língua inglesa entre os anos de 2006 e 2008.

Comentários sobre os resultados dos estudos selecionados

1. **Bruce et al.²⁰ (2006):** Em um estudo piloto, prospectivo, randomizado e duplamente encoberto, foram incluídas 14 crianças, com oito semanas a sete anos de vida. A dor foi avaliada, através da escala CHEOPS (*Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*), antes, durante e após a remoção de dreno de tórax. Um grupo de pacientes (n=8) foi randomizada para receber morfina (0,1 mg/kg – máximo de 10 mg) e ar (placebo da mistura equimolar) e outro grupo (n=6) foi randomizado para receber a mistura equimolar (oxigênio e óxido nítrico a 50%) e solução salina (placebo da morfina). A medicação venosa foi realizada 15 minutos antes do início da terapia com o gás. Como desfecho secundário, foi avaliada, por uma enfermeira, a ansiedade da criança por meio de uma escala visual analógica (100 mm) e analisadas as variáveis: pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de O₂ (SpO₂) e efeitos adversos. Os resultados demonstraram que não houve diferenças na pontuação de dor entre os dois grupos antes (p=0,751), durante (p=0,946) ou após a remoção do dreno torácico (p=0,529). A intensidade da dor dobrou em ambos os grupos durante o procedimento, quando comparada com valores prévios (p=0,003). Não houve diferenças nos escores de ansiedade entre os dois grupos antes (p=0,467) ou durante (p=0,267) o procedimento. Entretanto, no grupo que utilizou morfina, os níveis de ansiedade aumentaram significativamente durante o procedimento (p=0,027). Crianças de ambos os grupos apresentaram sedação leve a moderada e não houve diferença estatística entre os dois grupos. Os níveis de SpO₂ foram inferiores

($p=0,066$) no grupo morfina, após a realização do procedimento. Todos os outros sinais vitais de ambos os grupos permaneceram dentro dos limites normais não sendo observado nenhum efeito adverso. Os autores concluíram que não houve diferença nos escores de dor, quando comparados os dois grupos, e que crianças que receberam tanto morfina quanto a mistura equimolar sentiram dor moderada a intensa durante a remoção do dreno de tórax. Entretanto, os autores ressaltaram que a principal limitação do estudo referia-se ao pequeno tamanho da amostra envolvida.

2. **Carbajal et al.⁶ (2008):** Os autores realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplamente encoberto com o objetivo de comparar a eficácia do creme EMLA[®] (*Eutectic Mixture of Local Anesthetics*) com a do óxido nitroso a 50% em oxigênio, utilizado de forma isolada ou associado ao EMLA[®], para alívio da dor ocasionada por injeções de Palivizumab (PV). O PV é aplicado por via intramuscular e as injeções são consideradas muito dolorosas. Foram avaliados 55 lactentes, de dois a doze meses de vida. Cada lactente recebeu três tipos de intervenção, em três momentos diferentes, com intervalo de um mês entre os procedimentos: grupo 1 - EMLA[®] creme + ar (placebo da mistura equimolar); Grupo 2 - óxido nitroso a 50% + placebo do creme; Grupo 3 - EMLA[®] creme + óxido nitroso a 50%. Para avaliação da dor, foi solicitado aos pais e aplicadores que utilizassem a Escala Visual Analógica (EVA) ao término do procedimento. Especialistas treinados analisaram *videotapes* e avaliaram a dor, com uso da escala MBPS (*Modified Behavioral Pain Scale*), em dois períodos: 1) durante a injeção do PV e retirada da agulha; 2) na recuperação (30 segundos após a retirada da agulha). Também foram analisados efeitos adversos (reações cutâneas, vômitos, agitação e nível de consciência). Os resultados demonstraram, quando utilizada a escala MBPS, que ocorreu uma redução significativa da dor quando comparados os grupos: EMLA[®] *versus* óxido nitroso a 50%

($p=0,024$), óxido nítrico a 50% *versus* EMLA[®] + óxido nítrico a 50% ($p=0,013$) e EMLA[®] *versus* óxido nítrico a 50% + EMLA[®] ($p=0,001$). Os autores concluíram que a combinação de óxido nítrico a 50% com o EMLA[®] foi mais eficaz na redução da dor que o uso isolado do EMLA[®] ou do óxido nítrico. A avaliação feita pelos pais por meio da EVA foi realizada em apenas 50 crianças, sendo encontrada significância estatística na redução da dor apenas no grupo EMLA[®] *versus* óxido nítrico a 50% + EMLA[®] ($p=0,08$). No entanto, esta análise foi bastante comprometida devido ao grande número de perdas. Os efeitos adversos observados foram leves. Uma criança do grupo EMLA[®] + óxido nítrico a 50% apresentou um episódio de vômito e foram identificados casos de eritema transitório no local da aplicação da pomada.

Conclusão

O efeito analgésico do óxido nítrico a 50% em oxigênio tem sido estudado como recurso terapêutico relevante no controle da dor durante procedimentos que geram dor leve a moderada. Entretanto, esta revisão sistemática mostra a falta de ensaios clínicos com qualidade adequada para que sejam obtidas conclusões seguras sobre seu uso em procedimentos específicos.

A fim de se tentar tornar claro o efeito terapêutico individual da mistura equimolar e evitar possíveis vieses de avaliação, a metodologia utilizada nesta revisão não permitiu a inclusão de pesquisas onde mais de uma medida terapêutica estivesse envolvida juntamente com a referida mistura, o que resultou em menor número de estudos para análise.

Os estudos avaliados nesta revisão mostraram resultados divergentes uma vez que em um deles a mistura não foi adequada para o alívio da dor no procedimento avaliado (retirada de dreno de tórax), mesmo mostrando, aparentemente, a mesma potência e eficácia da morfina. Por outro lado, a mistura mostrou-se eficaz para diminuir os escores de dor de

maneira significativa, quando o procedimento avaliado foi uma injeção intramuscular especialmente dolorosa. Possivelmente o óxido nitroso a 50% em oxigênio não tem boa ação analgésica quando utilizado em procedimentos que causam dor intensa como, por exemplo, retirada de dreno de tórax, sendo mais eficaz na redução da dor leve a moderada.

Apesar de não ser o objetivo principal desta revisão, notou-se que os efeitos colaterais da utilização da mistura equimolar de óxido nitroso a 50% em oxigênio foram mínimos e, além disso, a sedação foi considerada leve a moderada e os sinais vitais dos pacientes não sofreram alterações, sugerindo que a mistura é segura.

Novos estudos multicêntricos realizados em procedimentos que causam dor leve a moderada com metodologia adequada devem ser estimulados para que conclusões mais precisas sejam obtidas até que a mistura de óxido nitroso em oxigênio a 50% possa ser recomendada de maneira rotineira na prática clínica.

Referências

1. Reinoso-Barbero F, Pascual-Pascual SI, de Lucas R, García S, Billoet C, Dequenne V, et al. Equimolar nitrous oxide/oxygen versus placebo for procedural pain in children: a randomized trial. *Pediatrics*. 2011; 127:e1464-70.
2. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*. 2000; 105:E47.
3. Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J*. 2005; 22:901-8.
4. Harrop JE. Management of pain in childhood. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007; 92:ep101-8.
5. Ekbohm K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. *Arch Dis Child*. 2005; 90:1073-6.
6. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, et al. EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics*. 2008; 121:e1591-8.
7. Boulland P, Favier JC, Villeveille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J. Premixed 50% nitrous oxide and oxygen: theoretical recalls and practical modalities. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005; 24(10):1305-12.
8. Abdelkefi A, Abdennebi YB, Mellouli F, Othman TB, Torjman L, Ladeb S, et al. Effectiveness of fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture and EMLA cream for insertion of central venous catheters in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43:777-9.
9. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM. Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med*. 1998; 5:112-7.

10. Germán M, Pavo MR, Palacios A, Ordoñez O. Use of fixed 50% nitrous oxide-oxygen mixture for lumbar punctures in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27:244-5.
11. Fabre S, Vaysse F, Carpentier C, Kern D, Fourcade O. Is premixed 50% nitrous oxide and oxygen an alternative to general anaesthesia for dental care in children?. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004; 23:72-3.
12. Burnweit C, Diana-Zerpa JA, Nahmad MH, Lankau CA, Weinberger M, Malvezzi L, et al. Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? *J Pediatr Surg*. 2004; 39:495-9.
13. Steedman B, Watson J, Ali S, Shields ML, Patmore RD, Allsup DJ. Inhaled nitrous oxide (Entonox) as a short acting sedative during bone marrow examination. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28:321-4.
14. Wattenmaker I, Kasser JR, McGravey A. Self-administered nitrous oxide for fracture reduction in children in an emergency room setting. *J Orthop Trauma*. 1990; 4:35-8.
15. McKinnon KD. Prehospital analgesia with nitrous oxide/oxygen. *Can Med Assoc J*. 1981;125:836-40.
16. Gall O, Annequin D, Ravault N, Murat I. Relative effectiveness of lignocaine-prilocaine emulsion and nitrous oxide inhalation for routine preoperative laboratory testing. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9:305-10.
17. Hee HI, Goy RW, Ng AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth*. 2003; 13:210-6.
18. Mjahed K, Sadraoui A, Benslama A, Idali B, Benaguida M. Combination of EMLA cream and nitrous oxide for venous cannulation in children. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997; 16:488-91.

19. Williams V, Riley A, Rayner R, Richardson K. Inhaled nitrous oxide during painful procedures: a satisfaction survey. *Paediatr Nurs*. 2006; 18:31-3.
20. Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth*. 2006; 16:302-8.
21. Evans JK, Buckley SL, Alexander AH, Gilpin AT. Analgesia for the reduction of fractures in children: a comparison of nitrous oxide with intramuscular sedation. *J Pediatr Orthop*. 1995; 15:73-7.
22. Houpt MI, Limb R, Livingston RL. Clinical effects of nitrous oxide conscious sedation in children. *Pediatr Dent*. 2004; 26:29-36.
23. Gayet S, Bernit E, Sati H, Veit V, Mazodier K, Schleinitz N, et al. Pain prevention with fixed 50% nitrous oxide-oxygen mixture during bone-marrow Biopsy. *Rev Med Interne*. 2009; 30:208-14.
24. Shrout PE. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Stat Methods Med Res*. 1998;7(3):301-17.
25. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Reviewers' Handbook 5.1.0* [updated March 2011], em: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
27. Piétrement C, Salomon R, Monceaux F, Petitjean C, Niaudet P. Analgesia with oxygen-nitrous oxide mixture during percutaneous renal biopsy in children. *Arch Pediatr*. 2001; 8:145-9.
28. Kalach N, Barbier C, el Kohen R, Begon-Lours J, Nyombe-Nzungu P, Sonna M, et al. Tolerance of nitrous oxide-oxygen sedation for painful procedures in emergency pediatrics: report of 600 cases. *Arch Pediatr*. 2002; 9:1213-5.

29. Donen N, Tweed WA, White D, Guttormson B, Enns J. Pre-hospital analgesia with Entonox. *Can Anaesth Soc J.* 1982; 29:275-9.
30. Carbajal R. Analgesia using a (50/50) mixture of nitrous oxide/oxygen in children. *Arch Pediatr.* 1999; 6:578-85.
31. Michaud L, Gottrand F, Ganga-Zandzou PS, Ouali M, Vetter-Laffargue A, Lambilliotte A. Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28:310-4.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar o efeito analgésico da mistura de óxido nitroso a 50% em oxigênio (Livopan[®]) com o EMLA[®] bem como o sinergismo entre essas intervenções antes, durante e após punção lombar para quimioterapia em pacientes pediátricos com doenças onco-hematológicas.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar as alterações nos escores de dor em cada etapa do procedimento e realizar comparações entre os diferentes períodos de observação;
- identificar as alterações fisiológicas: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂) em cada etapa do procedimento e compará-las nas diferentes etapas do procedimento, bem como entre os diferentes grupos de tratamento;
- analisar a correlação entre as alterações fisiológicas e os escores de dor;
- avaliar o grau de sedação atingido com o uso do óxido nitroso a 50% em oxigênio (Livopan[®]) nos pacientes pediátricos submetidos ao procedimento;
- identificar os possíveis efeitos adversos da analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (Livopan[®]);
- identificar a presença de efeitos adversos relacionados ao uso do EMLA[®];
- avaliar o tempo de jejum anterior ao procedimento entre os diferentes grupos de tratamento;
- avaliar o grau de satisfação dos responsáveis pelas crianças em relação ao procedimento executado e compará-los entre os diferentes grupos de tratamento;

- avaliar o relato do médico que realizou o procedimento sobre o comportamento da criança durante o procedimento e compará-los entre os diferentes grupos de tratamento;

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Pacientes

5.1.1 Faixa etária

Crianças com idade entre quatro e 16 anos.

5.1.2 Procedência dos pacientes

A coleta dos dados foi realizada em três centros de Hematologia (Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Emídio Germano - Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães - Hospital da Baleia) no período de maio de 2009 a agosto de 2011.

Foram estudadas 52 crianças em tratamento de leucemia aguda (linfóide e mieloide) ou linfoma não-Hodgkin, com indicação clínica de punção lombar para quimioterapia de acordo com os protocolos de tratamento adotados nas instituições nas quais o estudo foi realizado.

5.1.3 Critérios de inclusão

- Idade entre quatro e 16 anos;
- necessidade clínica de realização do procedimento.

5.1.4 Critérios de exclusão

- Lesão de pele no local da punção lombar;
- presença de sinais de metemoglobinemia (cianose);
- diagnóstico clínico de disfunção neuromuscular;
- presença de pneumotórax, enfisema, infecção abdominal, traumatismo cranioencefálico, otite, sinusite, hipertensão intracraniana;
- conhecimento prévio de deficiência de vitamina B12;
- urgência do procedimento, o que impediria a implementação das medidas analgésicas do protocolo de analgésicos;
- necessidade de mais de três tentativas para se obter sucesso com o procedimento de punção lombar;
- necessidade de realizar a punção lombar, fora da área demarcada onde foi anteriormente aplicado o creme anestésico ou creme placebo;
- sedação excessiva durante as intervenções de tratamento e/ou procedimento de punção lombar (pontuação maior que quatro na escala Ramsay) (RAMSAY et al., 1974);
- não concordância dos responsáveis ou mesmo das crianças maiores de sete anos em participar do estudo a qualquer momento do mesmo.

5.2 Método

5.2.1 Desenho do estudo

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

5.2.2 Aleatorização

Foi realizada aleatorização mascarada utilizando-se uma tabela de números aleatórios alocando os pacientes em uma das três intervenções de tratamentos: grupo 1) EMLA[®] associado à mistura equimolar de N₂O/O₂ (Livopan[®]) (n=16); grupo 2) EMLA[®] associado com O₂ (“placebo “de Livopan[®]) (n=19) e grupo 3) mistura equimolar de N₂O/O₂ (Livopan[®]) associado com creme placebo (n=17).

Os 60 envelopes pardos foram numerados externamente pelo responsável pela aleatorização. Dentro de cada envelope de papel pardo foi colocado um pequeno envelope de alumínio lacrado contendo EMLA[®] ou creme placebo e uma ficha indicando qual gás (N₂O/O₂ a 50% ou O₂) o paciente deveria receber de acordo com a randomização.

O EMLA[®] e o creme placebo foram acondicionados dentro de envelopes idênticos de alumínio contendo dois gramas de creme cada um e foram preparados por um laboratório terceirizado. O creme placebo tinha propriedades idênticas, exceto efeito anestésico, às do creme original (cor, consistência e odor) impossibilitando sua diferenciação pela pesquisadora e demais participantes da pesquisa.

Os cilindros da mistura equimolar N₂O/O₂ e de O₂ foram colocados em caixas individuais, idênticas, opacas, fechadas por cadeado, com uma pequena abertura para a saída de um tubo flexível de borracha que era então conectado à entrada de gases da unidade ventilatória do anestesiológico durante a administração do gás.

Os pacientes foram selecionados para o estudo de forma aleatória e participavam do estudo apenas uma vez. O médico hematologista responsável pela criança, ao avaliar que o paciente tinha necessidade de punção lombar para quimioterapia, aplicava os critérios de inclusão e exclusão na semana anterior à realização do procedimento e comunicava à pesquisadora. No dia da realização da punção lombar os critérios de inclusão e exclusão eram novamente

aplicados à criança após realização do exame físico e avaliação dos exames laboratoriais pelo médico hematologista, sendo então a criança apresentada à pesquisadora.

Os pacientes, seus responsáveis, o hematologista, o anestesiológico, a pesquisadora e a consultora estatística não sabiam em que grupo de tratamento cada paciente estava alocado. Apenas o chefe da enfermagem de cada instituição onde a coleta era realizada tinha essa informação. O mesmo enfermeiro preparava a sala para o procedimento, conectando o tubo flexível de borracha ao cilindro referente à alocação do paciente, iniciando o fluxo de gás de modo que a bolsa da unidade ventilatória estivesse cheia antes do início do procedimento e lacrando novamente a caixa contendo o cilindro com o gás.

5.2.3 Realização do procedimento

A punção lombar foi realizada pelos médicos hematologistas responsáveis pelos pacientes nos três locais de coleta. No Hospital das Clínicas da UFMG os procedimentos foram realizados por dez médicos diferentes (incluindo médicos residentes). No Hospital da Baleia e no Hospital Santa Casa de Misericórdia a punção lombar era realizada por apenas um médico hematologista de cada uma das instituições.

A aplicação do creme (EMLA[®] ou placebo) ocorria após realização da consulta médica, de maior detalhamento da pesquisa à criança e ao seu responsável e de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A área onde o creme seria aplicado era delineada, antes do procedimento, em conjunto pela pesquisadora e pelo hematologista responsável pela punção, usando uma régua com molde circular de 4cm². Após aplicação de 2g do creme, a área era coberta com fita hipoalergênica,

por pelo menos 50 minutos antes do creme ser removido para realização de assepsia para o procedimento de punção lombar.

Após a aplicação do creme, a pesquisadora explicava e treinava a criança para utilizar as escalas de avaliação da dor: escala de faces descrita por Wong Baker (WONG; BAKER, 1988) e ENV (HOLLEN et al., 2005). A criança então escolhia qual das escalas ela preferiria usar como método de avaliação da dor durante o procedimento. Essas escalas foram validadas por estudos anteriores, confirmando sua sensibilidade e especificidade para a avaliação da dor (CHAMBERS et al., 1999; BAILEY et al., 2007).

A administração do gás (mistura equimolar de N_2O/O_2 ou O_2) era iniciada cinco minutos antes do procedimento (punção lombar). A punção lombar era realizada com agulha para punção espinal BD[®] 25G (Becton, Dickinson and Company[®], New Jersey, EUA). Em todos os procedimentos o gás foi administrado por um anestesiologista, que também foi responsável por detectar obstrução de via aérea ou qualquer outra complicação.

Seis períodos de observação foram estabelecidos durante o procedimento:

- T1) antes do início do procedimento;
- T2) com três minutos de administração do gás antes da primeira tentativa de punção lombar;
- T3) durante a primeira tentativa de punção lombar (inserção da agulha na pele);
- T4) durante a administração dos fármacos para quimioterapia;
- T5) durante a remoção da agulha e interrupção do fluxo de gás;
- T6) três minutos após a interrupção do gás.

5.2.4 Avaliação da dor, sedação e monitoração da criança

A resposta à dor durante o procedimento foi relatada pelas crianças por meio da escala de faces (Wong Baker, 1988) composta por seis figuras de faces ou pela ENV, que consiste de uma linha reta numerada de zero a dez (zero – ausência de dor e dez – pior dor imaginável) em cada um dos períodos de observação estabelecidos acima (WONG; BAKER, 1988; HOLLEN et al., 2005). Durante a infusão dos fármacos, a pontuação da dor foi considerada como sendo uma média entre os três valores obtidos durante cada administração de drogas, quando estas eram infundidas separadamente (dexametasona, metotrexato e citarabina). Apenas no Hospital da Baleia as três drogas eram administradas simultaneamente em uma mesma seringa. Neste caso a pontuação era aferida em uma única ocasião, ou seja, na metade da infusão.

O grau de sedação da criança foi avaliado, por meio da escala Ramsay, um minuto antes do início da inalação do gás e a cada dois minutos após o início da mesma (RAMSAY et al., 1974). De acordo com a escala considerou-se:

Grau 1: ansioso e/ou agitado;

Grau 2: tranquilo e cooperativo;

Grau 3: sonolento, porém atendendo aos comandos verbais;

Grau 4: dormindo, porém responde prontamente a estímulo sonoro vigoroso ou percussão glabellar com resposta de piscada;

Grau 5: dormindo, porém responde lentamente a estímulo sonoro vigoroso ou percussão glabellar com resposta de piscada;

Grau 6: dormindo, sem resposta.

Foi considerada sedação excessiva quando o grau de sedação era maior do que quatro na escala de Ramsay (RAMSAY et al., 1974).

Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram registrados pela pesquisadora utilizando um monitor multi-parâmetros (DX[®] 2010 LCD, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brasil) para avaliar: FC, SpO₂ e PAM. Os potenciais eventos adversos relacionados às intervenções também foram registrados.

5.2.5 Variáveis para análise

- Desfecho primário:

Detecção de uma diferença a partir de dois pontos na ENV ou a mesma correspondência para a escala de faces de Wong Baker, entre os três grupos de tratamento (grupos 1, 2 e 3) durante a primeira tentativa de punção lombar (período de observação T3). Essa diferença maior ou igual a 20% em relação aos escores de dor entre os três grupos foi considerada diferença com interesse clínico significativo.

- Variáveis secundárias avaliadas:

- 1- Avaliação da dor durante os períodos de observação (T1 a T6) considerando-se a população total e os grupos de tratamento isoladamente;
- 2- avaliação das medidas de FC, SpO₂ e PAM e comparação entre essas medidas nos três grupos de tratamento;
- 3- correlação entre as medidas de FC, SpO₂ e PAM e os escores de dor;

- 4- avaliação do grau de sedação atingido pelos pacientes considerando-se a população total e os grupos de tratamento isoladamente assim como comparação entre os graus de sedação entre os grupos do estudo;
- 5- avaliação da presença de eventos adversos relacionados às intervenções;
- 6- avaliação do tempo de jejum anterior ao procedimento entre os diferentes grupos de tratamento;
- 7- avaliação da satisfação do responsável pela criança em relação ao procedimento e comparação entre os grupos do estudo;
- 8- avaliação do relato do médico que realizou o procedimento sobre o comportamento da criança durante o procedimento e comparação entre os grupos do estudo.

5.2.6 Aspectos éticos

As crianças e seus responsáveis foram orientados em relação à natureza da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Às crianças e aos seus responsáveis foi garantido o direito de recusa quanto à participação da pesquisa sem que a criança tivesse qualquer prejuízo na condução do seu atendimento.

Não foram executados procedimentos com finalidade exclusiva de pesquisa. Todas as punções lombares foram realizadas conforme o protocolo de tratamento adotado nas respectivas instituições.

Os cilindros de Livopan[®] e oxigênio foram fornecidos pela Linde Gases LTDA, sem ônus para os pesquisadores ou instituições onde foram coletados os dados, em quantidade suficiente para serem utilizados nos grupos aleatorizados durante a pesquisa. Os pesquisadores e as instituições não possuem nenhuma ligação com a empresa fornecedora do

gás e não tiveram nenhum benefício financeiro para realização da pesquisa. A empresa não teve participação na coleta de dados e análise dos resultados.

A mestrandia arcou com os custos relacionados à aquisição e manipulação dos cremes (EMLA[®] e placebo) e medidas para mascaramento dos cilindros.

Este projeto foi submetido e aprovado pelos três comitês de ética em pesquisa: da UFMG, Hospital Emídio Germano - Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães - Hospital da Baleia. (ANEXO A). O estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e registrado internacionalmente no *clinical trials.gov*. (NCT00808171).

5.2.7 Análise estatística

A amostra foi previamente calculada para que fosse possível detectar uma diferença igual ou superior a dois pontos na escala ENV entre os três grupos de tratamento, o que foi considerado como interesse clínico significativo pelos pesquisadores. De acordo com estudo de Gimenez et al. (1996), com finalidade de detectar uma diferença maior ou igual a 20% na pontuação de dor entre os grupos de tratamento, seria necessária uma amostra de 14 pacientes em cada grupo, considerando-se um poder amostral de 80% (erro beta de 20%) e um grau de significância estatística (alfa) de 5% (teste bicaudal).

Para caracterização da amostra, medidas descritivas (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) foram utilizadas para as variáveis quantitativas e distribuição de frequência para variáveis qualitativas.

O teste de Levene foi utilizado para testar a homogeneidade dos três grupos de tratamento em relação às variáveis demográficas. A distribuição normal das variáveis foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo que a idade, peso, número de anos de estudo da criança e do

responsável, tempo gasto da aplicação do creme à administração do gás e tempo gasto para realização da punção lombar apresentaram distribuição normal. Outras variáveis (pontuação de dor e sedação, gênero, fase escolar e variáveis relacionadas à condição clínica das crianças) apresentaram distribuição não normal de acordo com este teste.

As variáveis: gênero, categoria por idade (até cinco anos, 5-10 anos e adolescente), variáveis relacionadas ao diagnóstico clínico da criança, método de avaliação de dor escolhido pelas crianças e tempo de jejum foram comparadas pelo teste qui-quadrado.

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação, entre os grupos independentes, da distribuição de valores em relação às variáveis dor, FC, SpO₂, PAM e sedação, em cada etapa do procedimento.

O teste de Friedman foi utilizado para comparar as diferenças intra-grupo entre os seis períodos de avaliação (T1 a T6) e o teste Wilcoxon, para comparações múltiplas, analisando separadamente dentro de cada grupo, onde havia uma diferença estatística apontada pelo teste de Friedman.

O teste de Fisher foi utilizado para comparar o número de pacientes que reagiu ou não de acordo com a impressão do hematologista entre os grupos de estudo e também para comparar os pacientes que necessitaram ou não de uma segunda ou terceira tentativa de punção lombar entre os grupos de estudo. Além disso, este teste também foi utilizado para comparar, entre os grupos, o grau de satisfação do cuidador com o conforto da criança.

O teste de análise de variância foi utilizado para comparação entre os grupos em relação aos tempos gastos como: da aplicação do creme à administração do gás e o tempo para a realização da punção lombar.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre os escores de dor e o número de tentativas de punção lombar, a correlação entre os escores de dor e o local onde o procedimento foi realizado e o nível de sedação atingido pelos pacientes em relação aos grupos de estudo, a correlação entre os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios e os escores de dor e a correlação entre o número de tentativas de punção lombar e o escore de dor nos tempos do procedimento.

O teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios quanto à fase escolar nos diferentes tempos de avaliação.

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

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

REFERÊNCIAS

- ARGYROUS, G. Statistics for research with a guide to SPSS. 2 th Ed. London. Sage, 2006.
- ARMITAGE, P. et al. Statistical methods in medical research. 4 th Ed. Oxford. Blackwell, 2002.
- BAILEY B. et al. Comparison of four pain scales in children with acute abdominal pain in a pediatric emergency department. **Ann Emerg Med**, St. Louis, v.50, n. 4, p. 379-83, oct. 2007.
- CHAMBERS C. T. et al. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. **Pain**, Amsterdam, v. 83, n. 1, p. 25-35, oct. 1999.
- HOLLEN P.J. et al. A comparison of visual analogue and numerical rating scale formats for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): does format affect patient ratings of symptoms and quality of life? **Qual Life Res**, Dordrecht, v. 14, n. 3, p. 837-47, apr. 2005.
- GIMENEZ J.C. et al. Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. **Ann Pharmacother**, Barcelona, v. 30, n. 11, p. 1235-7, nov. 1996.
- RAMSAY, M.A. *et al.* Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br Med J**, London, v. 22, n. 2, p. 656-9, jun. 1974.
- WONG D.L., BAKER C.M. Pain in children: comparison of assessment scales. **Okla Nurse**, USA, v. 33, n. 1, p. 8-13, jan./feb. 1988.
- ZELTER L., LeBARON S. Hypnosis and nonhypnotic techniques for reduction of pain and anxiety during painful procedures in children and adolescents with cancer. **J Pediatr**, St. Louis, v. 101, n. 6, p. 1032-5, dec. 1982.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Artigo original

6.1.1 Effectiveness of lidocaine-prilocaine cream and equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen for pain relief during lumbar puncture in pediatric patients: a randomized triple-masked study.

Effectiveness of lidocaine-prilocaine cream and equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen for pain relief during lumbar puncture in pediatric patients: a randomized triple-masked study.

Claudirene M Araújo^{1,2}, Magda OV Mello³, Benigna M Oliveira¹, Yerkes P Silva^{1,4}

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 Anesthesia, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil;

⁴Department of Anesthesia, Lifecenter Hospital, Belo Horizonte, Brazil.

Running title: EMLA[®] *versus* nitrous oxide/oxygen for lumbar puncture.

Corresponding author:

Claudirene Milagres Araújo, RN

Rua Santo Antônio do Monte 127, Apto. 101. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;

30330220. Telephone: + 55 31 99032405

e-mail: claudirene_milagres@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: To determine whether EMLA[®] cream, the equimolar mixture of nitrous oxide (N₂O) in oxygen (O₂) (Livopan[®]) or the association of both therapies is a better strategy for pain control during lumbar puncture in children with cancer.

Methods: A randomized, triple blind, controlled trial was conducted at three different hematology centers in Belo Horizonte, Brazil. Fifty-two children between four to 16 years old who underwent lumbar puncture for intrathecal chemotherapy were included. Participants were randomized to one of three treatment groups: group 1: EMLA[®] associated with Livopan[®] (n=16), group 2: EMLA[®] associated with O₂ (n=19) or group 3: Livopan[®] associated with placebo cream (n=17). Pain was assessed using the Wong Baker faces scale and visual numeric scale during six observation periods: baseline; with three minutes after gas administration and before the first attempt of lumbar puncture; during the first lumbar puncture attempt; during the chemotherapy administration; during needle removal and gas administration withdraw; three minutes after gas interruption. Primary outcome was the detection of a difference of 20% or more in the visual numeric scale between the three treatment groups during the first attempt of lumbar puncture.

Results: There was a statistically significant difference between the three groups (p = 0.0001); group 2 had the highest pain score at the first attempt of lumbar puncture. When a second attempt was necessary differences were present between groups 1 and 2 (p = 0.013) but not between groups 1 and 3 or 2 and 3 (p > 0.05). Side effects were considered mild and transient.

Conclusion: The use of EMLA[®] associated with Livopan[®] or Livopan[®] alone showed a better therapeutic option than the isolated use of EMLA[®]. The synergism of drugs was mainly observed when a second attempt of lumbar puncture was eventually necessary.

Key words: Children, EMLA[®], lumbar puncture, nitrous oxide/oxygen, pain.

Effectiveness of lidocaine-prilocaine cream and equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen for pain relief during lumbar puncture in pediatric patients: a randomized triple-masked study.

INTRODUCTION

The knowledge about pain in children with cancer has increased in recent decades and approximately 30 to 60% of cancer patients, in different phases of treatment, have significant pain (1). Pain management should be considered an essential part of care for these patients (2).

These children are submitted to different types of painful procedures during treatment and, among these, lumbar puncture (LP) is one of the most frequent, both for diagnostic and therapeutical purposes. These procedures elicit considerable anxiety in patients and families and consequently pose stress on pediatricians who have to perform them (2,3). The painful experience may come associated with a memory component related to previous procedures to which the child may have been submitted without any analgesia and which probably influence subsequent pain responses (4).

Despite strong evidence that pain can be controlled effectively in up to 90% of children with cancer, inadequate relief remains a significant problem (1). The World Health Organization recommends that pain treatment should be based on a multimodal model and also be guided by self reported pain evaluation whenever this method be applicable (5).

In this context, EMLA[®] cream (eutectic mixture of local anesthetics: 2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine) seems to be a good option to alleviate pain associated with skin procedures, including lumbar puncture (6).

Another valuable strategy is based on systemic analgesia. In this way, the equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen 50% has also been shown to be a safe and efficacious therapy in order to provide anxiolysis, analgesia and some sedation in children during different types of painful procedures including procedures related to the management of cancer as bone marrow

aspiration and lumbar puncture. This gas premixture of 50% N₂O and O₂ available in a single tank is well tolerated and effective in the outpatient setting (7).

The aim of the present study was to determine whether EMLA[®] cream and/or equimolar mixture of N₂O/O₂ (Livopan[®]) is a good strategy for controlling pain in children with cancer during lumbar puncture as well as evaluate the possible synergistic effect of both therapies.

METHODS

Patients

A randomized, triple-blind, controlled trial (NCT00808171) was conducted at three different Pediatric Hematology Centers (Hospital das Clínicas from the Federal University of Minas Gerais; Emygdio Germano Hospital and Benjamin Guimarães Foundation Hospital), located in Belo Horizonte, Brazil. Participants were recruited between May 2009 and August 2011 and included 52 children between four to 16 years under treatment for acute leukemia (lymphoblastic and myeloid) or non-Hodgkin's lymphoma who were scheduled to LP for intrathecal chemotherapy. The study was approved by the Research Ethics Committee of the three institutions and written informed consent was obtained from the patient's guardians and also from the children when older than seven years. The exclusion criteria were: skin lesion at the site of LP, signs of methaemoglobinaemia (cyanosis), clinical diagnosis of neuromuscular dysfunction, pneumothorax, emphysema, abdominal infection, cranial-encephalic trauma, otitis media, sinusitis, intracranial hypertension, prior known vitamin B12 deficiency, urgency of the procedure that would prevent the implementation of the research protocol, need for more than three attempts for a successful LP, requirement to perform LP outside the area where the cream was previously applied, excessive sedation during the procedure (Ramsay score ≥ 4) and discordance from the parents or even from children to participating in the study at any time.

Randomization and blinding

Participants were randomly assigned in sequence to one of three treatment groups using a random number table: a) EMLA[®] associated with equimolar mixture of N₂O/O₂ (Livopan[®]) (Group 1; n=16); b) EMLA[®] associated with O₂ (“placebo” of Livopan[®]) (Group 2; n=19); c) equimolar mixture of N₂O/O₂ (Livopan[®]) associated with placebo cream (Group 3; n=17). An unidentified package containing EMLA[®] or placebo cream and a written code indicating which gas (Livopan[®] or oxygen) the patient should receive were inserted in an envelope. Patients, their caregivers, the hematologist, the anesthesiologist who administered the gas, the researcher who performed pain assessment and the statistician didn't know which treatment group each patient was allocated to. Only the chief nurse of each Institution had the information about allocation, and was the same person who prepared the room for the procedure. EMLA[®] and the placebo cream were wrapped in identical 2-g packages and the placebo had properties similar to the original cream (color, texture and smell). Livopan[®] and oxygen cylinders were placed in two individual boxes, identical, opaque and closed by a lock.

Procedure

The 4 cm² area where the cream was to be applied to was outlined together by the researcher and the hematologist responsible for the puncture prior to the procedure using a template. The cream was covered with a hypoallergenic dressing and removed after 50 minutes. During this period, one of the researchers explained and trained the child for proper understanding of pain scales previously validated: the Wong Baker faces scale (8), which is suitable for preschool children, and the verbal numeric scale (VNS) (9) that consists of a straight line numbered from zero to ten. Livopan[®] or oxygen was administered by an anesthesiologist five minutes before LP was performed by the hematologist, using a spinal needle 25G. Six observation periods were established during the procedure: T1) baseline; T2) within three minutes after

gas administration and before the first attempt of LP; T3) during the first LP attempt (needle insertion to skin; pain was also assessed if a second or third attempts were necessary); T4) during the intrathecal drug administration; T5) during needle removal and gas administration withdrawal; T6) three minutes after gas interruption.

Pain, sedation assessment and monitoring

Pain-related response to LP was evaluated using the pain scales in each of the established observation periods. During chemotherapy infusion, pain score was considered as a mean of the three pain scores values obtained during each intrathecal drug administration (dexamethasone, methotrexate, citarabine). Sedation level was assessed one minute before gas administration and each two minutes after its start using the Ramsay scale (10). Physiological and respiratory parameters were recorded using a multi-parameter monitor (DX 2010 LCD, Dixtal Biomedical Ind. Com Ltda, Manaus, Brazil): heart rate (HR), peripheral oxygen saturation of hemoglobin (SpO₂) and noninvasive mean arterial pressure (MAP). Potential adverse events related to the interventions were also recorded.

Outcomes and variable analyzed

The primary outcome was the detection of a difference of 20% or more (two or more points difference in the verbal numeric scale or the same correspondence for the Wong Baker faces scale) (11) between the three treatment groups (Group 1, 2 and 3) during T3, which was considered to be a remarkable effect of clinical interest. Based on a study described by Gimenez *et al.* (12), a sample size of 14 patients in each group was determined to have a 80% power to detect this established clinical effect of interest with a significance level (alpha) of 0.05 (two-tailed) (13).

Secondary outcomes were the comparison of pain scores during the other periods, and between the periods, among the three treatment groups. Besides that, as secondary outcomes, changes in HR, SpO₂ and MAP were assessed, compared among these groups and correlated to pain scores.

Adverse events directly related to the trial such as skin reactions, the incidence of nausea and vomits were also assessed as well as the level of sedation and compared among the groups.

Statistical analysis

To characterize the sample, descriptive measures (mean, standard deviation, median, minimum and maximum) were used for the quantitative variables and frequency distribution for qualitative variables. Levene's test was used to test the homogeneity of the three treatment groups in relation to the demographic variables. Normal distribution of the variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The variables gender, age category (children until five years old; children from five to ten years old and adolescents), variables related to children's diagnostic, method of pain assessment and fasting were compared using chi-square test. Kruskal-Wallis test was used to compare the groups for pain, HR, MAP, SpO₂ and sedation. Intra-group differences between the six periods of observation (T1 to T6) were analyzed using the Friedman's test; and the Wilcoxon's test was used to analyze separately within each group where there was a difference identified by the Friedman's test. In order to compare groups when a second or a third attempt for LP was necessary, Fisher's test was used. The time spent in each period of the study like from cream application to gas administration and also the time for performing LP was compared among the groups using the ANOVA test. Spearman's coefficient was used to correlate pain scores and hemodynamic/respiratory parameters. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social

Sciences, V.17.0 for Windows, 2006 (SPSS, Chicago, USA) (14). A p-value of 0.05 or less was considered statistically significant.

RESULTS

Among the 63 eligible patients, three of their parents/guardians did not agree to sign the informed consent form. Sixty patients were randomized for the study and a total of 52 were enrolled to receive allocated interventions. In Group 1 (EMLA[®] + Livopan[®]), 20 patients were allocated and 16 received the medications (two patients decided not to receive the mask with gas and two other children was screaming and didn't respond verbally to pain assessment). In Group 2 (EMLA[®] + O₂), 20 patients were allocated and 19 received the interventions (one patient decided not to receive the mask with gas). In Group 3 (Livopan[®] + placebo cream), 20 patients were allocated and 17 received the interventions (one had excessive sedation – Ramsay score of five, and two patients were screaming and didn't respond to pain assessment).

Patient's baseline demographic and clinical characteristics are displayed in Table 1. The three groups were homogeneous in relation to age, weight, number of years in school of the patients and of the parents. There was no difference among the groups relating to gender, age category and variables related to clinical conditions ($p > 0.05$). There was no difference considering the method of pain assessment (faces or VNS) used ($p = 0.11$).

Regarding to the primary outcome, there was a statistically difference between the three groups studied ($p = 0.0001$). Group 2 had the greatest median pain score (median 4.0) while groups 1 and 3 had the lowest median pain score (median 0.0). The groups were analyzed separately in order to elucidate in which pair of groups this difference was present. In this way, there was a difference among groups 2 and 3 ($p = 0.001$) and groups 2 and 1 ($p = 0.001$),

but not among groups 3 and 1 ($p=0.989$). Compared pain scores in each period are stressed in Table 2.

The only other time period with a statistically significant difference among groups was during T4 ($p=0.001$). When the groups were analyzed in pairs, the difference was always significant (Group 1 *versus* Group 2, $p= 0.001$; Group 1 *versus* Group 3, $p=0.001$ and Group 2 *versus* Group 3, $p=0.015$).

Considering all children, the highest median pain score among the six periods of the study was that during the first attempt to LP (T3): VNS median score was 1.00. There followed the period of chemotherapy infusion (T4) (median of 0.50). These two periods were significantly associated with more pain than the other four ($p<0.01$), but were not significantly different between each other ($p=0.16$).

Furthermore, considering each study group, differences among pain scores between the six periods of the procedure (intra-group differences) were analyzed. Statistically significant differences in pain scores ($p<0.01$) were present in groups 2 and 3, but not in Group 1 ($p=0.29$). When present, these differences were analyzed separately within each group in order to elucidate which pairs of periods were different. Differences were mainly detected between the beginning (T1 or T2) and T3 or T4 and also between T3 or T4 and the ending of the procedure (T5 or T6).

Evaluating the number of attempts necessary to perform a successful LP, three, eight and six patients in groups 1, 2 and 3, respectively, needed a second attempt to LP and two, five and two patients in groups 1, 2 and 3, respectively, needed a third attempt. However there was no statistically significant difference of patients needing additional attempts among the groups.

The differences of pain scores among the study groups considering only patients who needed a second or a third attempt to perform a successful LP showed that the only statistical difference was present between groups 1 e 2 ($p=0.013$) when a second attempt was necessary.

There were no statistical differences when a third attempt was necessary. However, due to the small number of patients who needed a third attempt, the statistical analysis is not reliable.

The study groups were compared considering the hemodynamic and respiratory parameters (HR, MAP, SpO₂) and there were no significant differences among them in any of the periods evaluated except for MAP that showed a significant difference among the three groups (p=0.022) during T6 (Figure 1).

Correlation between the hemodynamic/respiratory parameters and pain scores was studied during periods T3 and T4, when pain intensity was highest. No correlation was found considering the whole population, or the individual groups. The level of patient sedation (median score of Ramsay scale), was not significantly different among the groups. The highest score of sedation was 2, considering all patients, except by one patient who, after three minutes of gas administration, had Ramsay score of 5 for less than 20 seconds.

Considering other side effects, only one patient (Group 1) had a vomit episode two minutes after the interruption of the gas. Eight patients (24.3%) among those who used Livopan[®] had other secondary effects: five had euphoria (15.1%) and three had dreams (dissociation; (9.1%). The majority of patients (80.8%) had had some ingestion of liquids or solids before the procedure; only 19.2% had fasted for more than six hours. Moreover, 17.3% of the patients received some type of oral ingestion up to 30 minutes before the procedure. Comparing the three groups there was no significant difference in fasting times. Among the patients who received Livopan[®] (Groups 1 and 3), 81.8% had no fasting.

Finally, the time from cream application to gas administration was evaluated and compared among the groups and no significant statistical difference among them was detected (p=0.98).

Differences in the duration of LP among the groups were neither detected (p=0.76).

DISCUSSION

EMLA[®] cream has emerged as the first successful combination of local anesthetics for decreasing pain across intact skin. Few studies however have been made to assess the efficacy of EMLA[®] cream exclusively for LP and results are still conflicting (18,19). Gimenez *et al.* (12) and Holdsworth *et al.* (20) evaluated the efficacy of EMLA[®] in reducing pain associated with LP. The authors concluded that EMLA[®] cream was associated with significantly lower pain scores, when the puncture was successful on the first attempt. They postulated that EMLA[®] cream provides good superficial anesthesia but is less effective when the needle is inserted and moved into deeper tissues. They suggested that the cream alone should not be relied on to control pain for repeated attempts of LP in children.

In the present study the group that used EMLA[®] cream and oxygen had the highest mean score of pain (3.9 in a 0 to 10 scale). LP is a painful procedure that involves the stimulation of deep nerve fibers and that's why the EMLA[®] cream alone is not the best choice for analgesia. Even more, when the LP is associated with chemotherapy infusion the component of analgesia of the local anesthetics is minimum and systemic analgesics should be used (11). This was even more evident when more than one attempt for LP was performed (12,20).

In the present study, instead of using venous anesthetics, the authors decided to use a combination of anesthetics (Livopan[®] and EMLA[®]) that could be more titratable, with less potential side effects and that involved less preparation for the children like fasting. However, few studies have reported the use of the equimolar mixture of N₂O/O₂ for pain management during LP in children.

Vic *et al.* (21) postulated that the nitrous oxide (50%) could be successfully used in a general pediatric ward. Annequin *et al.* (17) performed a very extensive nationwide survey in France on the use and safety of the equimolar mixture of N₂O/O₂ as a choice to relieve procedure-related pain in children. The majority of the procedures were LP (286) but besides the gas, a

drug association was noted in 182 (17.9%) of all procedures, including midazolam and others. The EMLA[®] cream was applied in 98.6% of LP. Ninety-three percent of the 647 children who were able to answer the question said they would accept nitrous oxide analgesia if a new procedure was to be performed (17).

Considering the type of sedation and analgesia for LP, one topic that worth being discussed is whether general anesthesia in the operation room is a better choice than sedation and analgesia performed in the ward (22). Some important points should be considered when an option like the premixture of N₂O/O₂ is available. Fasting is needless, separation between children and parents is avoided, and it is much less expensive than general anesthesia (23). As our results demonstrated, the association between EMLA[®] and Livopan[®] or even Livopan[®] alone is a good option for pain treatment during LP.

A study by Iannalfi *et al.* (24) corroborates this point of view. These authors evaluated LP and bone marrow aspiration in children with cancer and showed that moderate sedation compared favorably to general anesthesia with respect to both safety and efficacy. Even more, when performed by non-anesthesiologists, moderate sedation may be associated with better compliance and cost-effectiveness (24).

Besides demonstrating that EMLA[®] singly may have had an effect in reducing pain during LP, the results of the present study showed that there is an advantage of using the association of EMLA[®] and Livopan[®], and even more, that this advantage was also present when Livopan[®] was used as the only form of analgesia. This advantage was present mainly during the most painful periods of LP. Furthermore, the synergistic analgesic effect of EMLA[®] and Livopan[®] was more evident when more than one attempt for LP was necessary. This synergy could be explained by the origin and type of pain involved in the whole procedure. Puncture of the skin would benefit from a local anesthetic and also is minimized by a potent analgesic like N₂O. However, during chemotherapy infusion the benefit of local anesthetics is null and

systemic analgesia must be used. When multiple punctures had to be performed local anesthetics would be very useful to lowering pain levels associated with skin puncture.

Side effects associated with EMLA[®] were absent or minimal in the present study, as reported by others (2,25,26,27). The same held true with nitrous oxide. Vic *et al.* (21) reported their experience using the mixture in a general pediatric ward for several indications, including LP. Only one patient had intense agitation and there were three episodes of vomits with no need to interrupt the gas administration. The authors concluded that due to the excellent tolerance, mainly respiratory and cardiovascular, the use of the gas mixture allows its use without the aid of an anesthesiologist.

One of the largest studies performed to exclusively evaluate this mixture for sedation and analgesia among 884 inhalations in pediatric patients for different procedures, including LP, showed that in 75% of the cases there were no side effects and in 25% they were mild and transitory (17). These effects however could be related to the mechanism of action of the drug and are considered an anticipated rather than a side effect. In the present study, only one patient with excessive sedation was observed; he was excluded from the study according to exclusion criteria. Minor effects were even less frequent than those observed by Annequin *et al.* (17).

Cardiovascular and respiratory parameters, despite potentially affected by pain itself, were not shown to correlate with pain scores. Newborns and infants were not included in the present study and it seems that in older children these parameters are not a reliable method for pain evaluation. No episode of bradycardia or hypotension was observed in the present study, although some authors have reported a mild decrease in HR and MAP associated with the use of the premixture of N₂O/O₂ (28,29).

CONCLUSION

EMLA[®] associated to Livopan[®] or Livopan[®] alone showed to be a better choice than the isolated use of EMLA[®] cream for pain control during LP in children with cancer. The synergistic effect of the drugs could be shown mainly when a second attempt to successful puncture was necessary, justifying the use of EMLA[®] associated to Livopan[®]. The safety profile of Livopan[®] is also an interesting point that makes the analgesia and sedation for LP feasible in the ambulatory set without separation of the children from their parents, no need for fasting and also less expensive than anesthesia in operating rooms.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the medical and nursing staff from Hospital das Clínicas from the Federal University of Minas Gerais; Emygdio Germano Hospital and Benjamin Guimarães Foundation Hospital for their collaboration.

FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

Livopan[®] and oxygen cylinders were supplied in sufficient numbers to be used in the randomized groups during the study by Linde Healthcare, Brazil without cost to researchers or institutions where data were collected. The researchers and institutions had no relationship with the supplier of the gas and had no financial benefit for the research. The company had no role in data collection and analysis of the results.

ABBREVIATIONS

N₂O, nitrous oxide; O₂, oxygen; EMLA[®]; eutectic mixture of local anesthetics: 2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine; LP - lumbar puncture, VNS, verbal numeric scale; HR, heart rate (HR); SpO₂, peripheral oxygen saturation of hemoglobin; MAP, mean arterial pressure

REFERENCES

1. Devi BC, Tang TS. Documenting Pain as the Fifth Vital Sign: A Feasibility Study in an Oncology Ward in Sarawak, Malaysia. *Oncology* 2008; 74:35–39
2. Lioffi C, White P, Hatira P. Randomized clinical trial of local anesthetic versus a combination of local anesthetic with self-hypnosis in the management of pediatric procedure-related pain. *Health Psychol* 2006; 25:307-315.
3. Hedström M, Haglund K, Skolin I, von Essen L. Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs* 2003; 20:120-132.
4. Po' C, Benini F, Sainati L, Frigo AC, Cesaro S, Farina MI, *et al.* The opinion of clinical staff regarding painfulness of procedures in pediatric hematology-oncology: an Italian survey. *Ital J Pediatr* 2011; 37:27-32.
5. World Health Organization: Cancer Pain Relief. Geneva, World Health Organization, 1986.
6. Kapelushnik J, Koren G, Solh H, Greenberg M, DeVeber L. Evaluating the efficacy of EMLA in alleviating pain associated with lumbar puncture; comparison of open and double-blinded protocols in children. *Pain* 1990; 42:31-34.
7. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, *et al.* EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics* 2008; 121:E1591-1598.
8. Wong DL, Baker C.M. Pain in children: comparison of assessment scales. *Okla Nurse* 1988; 33: 8-12.
9. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, McCoy S, Donaldson GW, Moinpour CM, *et al.* A comparison of visual analogue and numerical rating scale formats for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): does format affect patient ratings of symptoms and quality of life? *Qual Life Res* 2005; 14:837-847.
10. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 22:656-659.
11. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 2010; 126:1168-1198.
12. Gimenez JC, Oliveras M, Hidalgo E, Cabañas MJ, Barroso C, Moraga FA, *et al.* Anesthetic efficacy of eutectic prilocaine-lidocaine cream in pediatric oncology patients undergoing lumbar puncture. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1235-1237.
13. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical methods in medical research. 4th edition. Oxford, Blackwell, 2002.
14. Argyrous G. Statistics for research with a guide to SPSS, 2th edition. London: Sage 2006.
15. Po' C, Benini F, Sainati L, Frigo AC, Cesaro S, Farina MI *et al.* The opinion of clinical staff regarding painfulness of procedures in pediatric hematology-oncology: an Italian survey. *Ital J Pediatr* 2011; 37:27-32.
16. Barnes C, Downie P, Chalkiadis G, Camilleri S, Monagle P, Waters K. Sedation practices for Australian and New Zealand paediatric oncology patients. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:170-182.

17. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics* 2000; 105:E47.
18. Gorchynski J, McLaughlin T. The routine utilization of procedural pain management for pediatric lumbar punctures: are we there yet? *J Clin Med Res* 2011; 26: 164-177.
19. Hee HI, Goy RW, Ng AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13:210-216.
20. Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS, Frost JD, Moro MA, Doran NH, *et al.* Pain and distress from bone marrow aspirations and lumbar punctures. *Ann Pharmacother* 2003; 37:17-22.
21. Vic P, Laguette D, Blondin G, Blayo M, Thirion S, Queinnec C, *et al.* Utilization of an equimolar mixture of oxygen-nitrous oxide in a general pediatric ward. *Arch Pediatr* 1999; 6:844-848.
22. Meneses CF, de Freitas JC, Castro CG Jr, Copetti F, Brunetto AL. Safety of general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspirate/biopsy in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:465-470.
23. Gall O, Annequin D, Benoit G, Glabeke E, Vrancea F, Murat I. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet* 2001; 358:1514-1525.
24. Iannalfi A, Bernini G, Caprilli S, Lippi A, Tucci F, Messeri A. Painful procedures in children with cancer: comparison of moderate sedation and general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:933-938.
25. Halperin DL, Koren G, Attias D, Pellegrini E, Greenberg ML, Wyss M. Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics* 1989; 84:281-284.
26. Kapelushnik J, Koren G, Solh H, Greenberg M, DeVeber L. Evaluating the efficacy of EMLA in alleviating pain associated with lumbar puncture; comparison of open and double-blinded protocols in children. *Pain* 1990; 42:31-34.
27. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, *et al.* EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics* 2008; 121:1591-1598.
28. Meneses CF, de Freitas JC, Castro CG Jr, Copetti F, Brunetto AL. Safety of general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspirate/biopsy in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:465-470.
29. Constant I, Abbas M, Boucheseiche S, Laude D, Murat I. Non-invasive assessment of cardiovascular autonomic activity induced by brief exposure to 50% nitrous oxide in children. *Br J Anaesth* 2002; 88:637-643.

TABLE 1

	EMLA[®] + oxygen (n=19)	Placebo cream + Livopan[®] (n=17)	EMLA[®] + Livopan[®] (n=16)	p value	
Age (years)	10.95 (3.39)	10.47 (3.16)	9.25 (2.97)	0.23	∅
Weight (kg)	39.37 (12.53)	34.75(11.63)	36.81(15.47)	0,59	∅
Years in school (patients)	4.84 (2.83)	3.12 (2.34)	3.81 (2.76)	0.85	∅
Years in school (parents)	7.21 (3.52)	6.94 (3.54)	9.00 (3.76)	0.21	∅
Gender (male)	9 (47%)	12 (70%)	8 (50%)	0.32	*
Age category of the children					
Children 4 to 5 years old	0 (0%)	3 (18%)	2 (12%)		
Children 6 to 10 years old	8 (42%)	8 (47%)	7 (44%)	0.38	*
Adolescents 11 to 16 years old	11 (58%)	6 (35%)	7 (44%)		
Diagnosis					
ALL	12 (63%)	16 (94%)	14 (87%)	0.12	*
NHL	5 (26%)	1 (6%)	2 (13%)		
AML	2 (11%)	0 (0%)	0 (0%)		

Data are presented as number of subjects or mean (SD) or percentage (%). ∅ – Levene’s test; * - Qui-square test; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; NHL, non-Hodgkin’s lymphoma.

TABLE 2

Observation procedure times	EMLA [®] + Livopan [®]			EMLA [®] + oxygen			Placebo cream + Livopan [®]			p value
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	
T1	0.000	0	0	0.000	0	0	0.000	0	1	0.36
T2	0.000	0	0	0.000	0	0	0.000	0	1	0.36
T3	0.000	0	4	4.000	0	8	0.000	0	10	0.0001
T4	0.000	0	2.6	3.600	0	10	1.000	0	10	0.0001
T5	0.000	0	2	0.000	0	8	0.000	0	10	0.051
T6	0.000	0	1	0.000	0	4	0.000	0	10	0.85

Min., minimum; Max., maximum; T1, baseline; T2, with three minutes after gas administration and before the first attempt for lumbar puncture; T3, during the first lumbar; T4, during the chemotherapy administration; T5, needle remove and gas administration withdraw; T6, three minutes after gas interruption.

Legends Tables:

Table 1 Baseline demographics and clinical characteristics of the study population.

Table 2 Pain scores among the different periods of the study

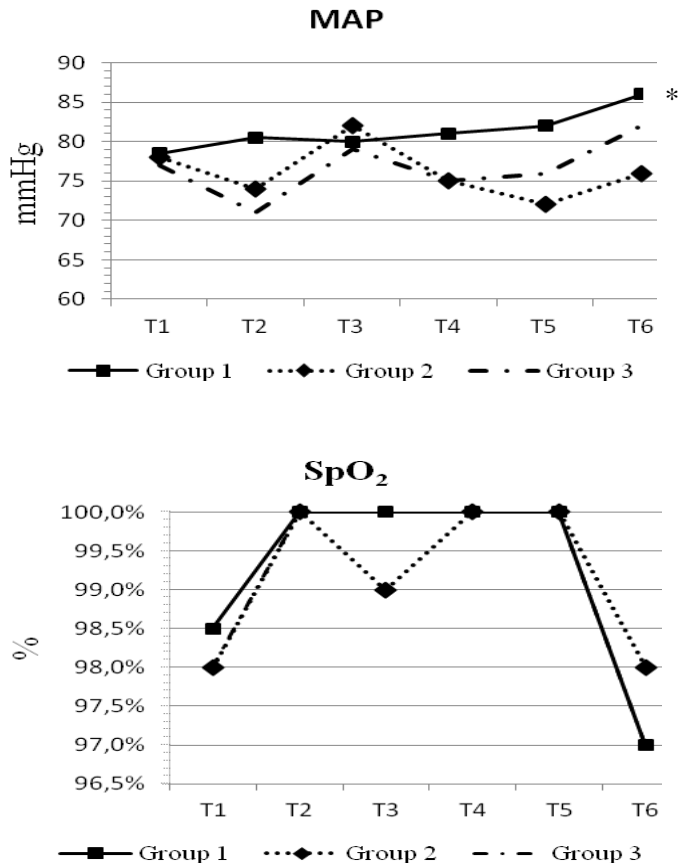


Figure 1 Median values along with the procedure.

*p<0,05. HR, heart rate ; SpO₂, peripheral oxygen saturation of hemoglobin; MAP, mean arterial pressure.

Group 1, EMLA[®] associated with equimolar mixture of N₂O/O₂; Group 2, EMLA[®] associated with O₂; Group 3, equimolar mixture of N₂O/O₂ associated with placebo cream. T1 - baseline; T2 - with three minutes after gas administration and before the first attempt for lumbar puncture; T3 - during the first lumbar puncture attempt; T4 - during the chemotherapy administration; T5 - during needle remove and gas administration withdraw; T6 - three minutes after gas interruption.

Legends Figure:

Figure 1 Median values of the hemodynamic and respiratory parameters along with the procedure

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho surgiu de uma demanda na prática clínica relacionada às crianças com câncer submetidas a procedimentos dolorosos. A punção lombar foi escolhida como objeto de estudo por ser procedimento sabidamente doloroso e repetidamente realizado nesses pacientes.

A humanização, a melhora da qualidade da assistência, as boas práticas clínicas guiadas por protocolos estabelecidos segundo evidências científicas sólidas tomam importância ainda maior ao lidarmos com crianças tão fragilizadas nas quais tais condutas tornam-se ainda mais impactantes.

Nos últimos 20 anos houve um aumento significativo de estudos e pesquisas levando a grande progresso no entendimento sobre o tema. Entretanto, na prática clínica, observa-se que o tratamento da dor em crianças ainda é insuficiente em contraste com os avanços da literatura médica e a despeito das novas técnicas disponíveis para melhor abordagem da dor. Além disso, a correta avaliação da dor que deveria estar em fina sintonia com o tratamento nem sempre é realizada de maneira correta, causando desproporção entre tratamento e intensidade da dor (MIASKOWKI et al., 2004).

Deve ser salientado que a eliminação ou minimização da dor faz parte dos direitos da criança e dos deveres dos profissionais de saúde e cuidadores, sendo a violação desse direito não só uma questão que fere os princípios éticos como também legais.

Recentemente, Stevens et al. (2011) relataram que no momento da realização de procedimentos dolorosos em crianças não existe uma intervenção específica para dor em mais de dois terços das situações. Apesar da dor relacionada ao câncer poder ser controlada na

maioria das vezes por meio de avaliação adequada e do uso de terapias multimodais e individualizadas baseadas na intensidade da dor, ainda existem relativamente poucos estudos bem controlados elucidando essa questão (HIRAGA; NOZAKI-TAGUCHI, 2001).

O presente trabalho insere-se nesse contexto com o objetivo de contribuir para geração de evidências científicas sobre o uso de alternativas de controle da dor relacionada a procedimentos invasivos realizados em crianças com neoplasias.

Diversos resultados obtidos no presente estudo não foram contemplados no artigo final. No entanto, merecem destaque, pois podem contribuir para o aprimoramento da assistência prestada aos pacientes atendidos nas instituições onde foi realizado o estudo e também para orientar a prática dos diversos profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes pediátricos com câncer.

Considerando-se todos os pacientes envolvidos no estudo, não foi observada associação entre os escores de dor e a instituição onde o procedimento foi realizado. Para essa avaliação, foram considerados os tempos do procedimento onde foram encontrados os maiores escores na avaliação da dor (T3 e T4).

O número de tentativas para realização da punção lombar foi correlacionada com os escores de dor nos seis períodos de avaliação. Os resultados mostraram que à medida que se aumenta o número de punções os escores de dor também aumentam, principalmente nos períodos de maior intensidade da dor: T3 ($r=0,437$; $p=0,001$) e T4 ($r=0,439$; $p=0,001$).

A impressão do médico hematologista, que desconhecia a alocação do paciente quanto à intervenção terapêutica para dor, também foi avaliada. Com esse objetivo, os médicos responsáveis pela realização punção lombar responderam às seguintes questões: 1- se a criança ficou imóvel durante todo o procedimento; 2- se a criança reagiu no momento em que

o médico inseriu a agulha na pele (T3); ou 3- se a criança reagiu nos momento T3 e também durante a administração da quimioterapia (T4). Segundo a percepção dos hematologistas, 100% das crianças que receberam EMLA[®] mais Livopan[®] ficaram imóveis durante todo procedimento contra 36,8% dos pacientes que receberam apenas EMLA[®] ($p=0,001$) e ainda contra 17,6% dos pacientes que receberam apenas Livopan[®] ($p=0,001$). Não houve diferença entre os dois últimos grupos ($p=0,27$).

Quando a avaliação da imobilidade da criança foi realizada considerando-se apenas os tempos “inserção da agulha na pele” e “tempo de infusão do quimioterápico”, analisados em conjunto (T3 mais T4), 36,8% dos pacientes que receberam apenas EMLA[®] reagiram contra nenhum paciente do grupo que recebeu as duas medicações ($p=0,009$) e, ainda, contra 11,8% das crianças que receberam apenas Livopan[®] ($p=0,13$).

Do ponto de vista do hematologista, a associação das duas drogas, que possivelmente têm ação sinérgica, pois possuem mecanismos de ação diferentes, parece oferecer melhores condições para a realização do procedimento. Esses achados mostram a importância da associação das terapias para completo controle da dor frente a procedimento que apresenta diferentes formas de estímulos algícos.

Da mesma maneira, também foi avaliado o “estado” de satisfação do cuidador quanto ao conforto da criança durante a realização da punção lombar. Noventa e quatro por cento dos responsáveis pelos pacientes que receberam EMLA[®] mais Livopan[®] relataram estar “muito satisfeitos” e 6,0% “satisfeitos” com o resultado do procedimento. No grupo que recebeu apenas Livopan[®] o grau de satisfação foi descrito como “muito satisfeitos” em 11,8% e “satisfeitos” em 88,2% dos casos. Entre os que receberam apenas EMLA[®] foi descrito como “muito satisfeitos” por 15,8% e “satisfeitos” por 84,2% dos cuidadores. Houve assim, um maior grau de satisfação entre os responsáveis por aqueles pacientes que receberam EMLA[®]

mais Livopan[®], quando comparados aos que receberam apenas EMLA[®] ou apenas Livopan[®] (p=0,001). Não houve diferença estatisticamente significativo quando se comparou o grau de satisfação dos pacientes que receberam EMLA[®] ou Livopan[®] isoladamente (p=1.0).

Esses resultados são semelhantes aos de Lèvequé et al. (2002). Os pesquisadores utilizaram o N₂O/O₂ a 50% em 80 pacientes pediátricos com doenças neurológicas e 88,5% dos médicos e responsáveis pela criança se consideraram satisfeitos quanto ao método de analgesia.

Além desses achados, que podem ter impacto imediato na prática adotada nas instituições, foram obtidos dados referentes ao comportamento das crianças, quando agrupadas de acordo com as faixas etárias, em relação à escolha do instrumento para avaliação da dor e parâmetros hemodinâmicos e respiratórios. De acordo com Gall et al. (1999) a idade pode ser um importante determinante do resultado no tratamento da dor em procedimentos dolorosos envolvendo punções por agulhas em crianças. Diante disso, esses resultados serão apresentados posteriormente em forma de artigos científicos.

Limitações

As principais limitações apresentadas por este estudo foram:

- embora a maioria das punções lombares na prática clínica ainda seja realizada sem qualquer estratégia para minimizar a dor relacionada ao procedimento, este estudo não incluiu um grupo controle (placebo completo). Os autores consideraram inadmissível a realização de pesquisa clínica em dor na qual um dos grupos não recebe qualquer tipo de estratégia de tratamento durante uma intervenção sabidamente dolorosa;
- o fato do EMLA[®] creme ter sido removido de sua embalagem original no intuito de garantir o mascaramento deve ser salientado uma vez que não há recomendações específicas do fabricante de quanto tempo o fármaco permanece com seu princípio ativo,

após aberto e recondicionado, porém houve o cuidado de se checar que o envelope de alumínio estava realmente selado, em boas condições e sem perda do creme antes de utilizá-lo.

- o procedimento de punção lombar foi realizado por hematologistas diferentes, sendo que em uma instituição envolvia também a punção por residentes em treinamento. No entanto, devido à randomização, os pacientes em cada grupo foram distribuídos de maneira homogênea em cada uma das três instituições;
- finalmente, apesar de não ter havido efeitos colaterais importantes relacionadas ao uso do EMLA[®] ou Livopan[®], o tamanho da amostra não foi calculado em função dos efeitos adversos e a mesma pode ser pequena para justificar qualquer assertiva sobre os efeitos colaterais do tratamento aplicado.

Também é oportuno comentários sobre a segurança do uso do Livopan[®] para os profissionais que executam procedimentos que envolvem sua utilização. O óxido nitroso já tem sido utilizado na prática anestésica por mais de 150 anos e a preocupação quanto à toxicidade relacionada ao seu uso tem sido relatada nos últimos 50 anos. O óxido nitroso pode representar risco ocupacional sendo que em alguns países houve a introdução do limite de exposição ocupacional, que é expresso em concentração de exposição em oito de horas. No Reino Unido e Suécia ele é de 100 partes por milhão em oito horas, enquanto que o Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos sugere que este limite seja de apenas 25 partes por milhão em 8 horas. Em ambientes de ambulatórios e enfermarias, a eliminação do óxido nitroso pode ser difícil, aumentando sua concentração no ambiente e, conseqüentemente, o risco ocupacional. No entanto, se forem seguidas rotinas adequadas de eliminação do gás, níveis seguros podem também ser mantidos nesses ambientes (SANDERS; WEIMANN; MAZE, 2008).

No presente estudo o EMLA[®] associado ao Livopan[®] ou Livopan[®] isoladamente mostraram ser melhor escolha analgésica para o controle da dor durante os procedimentos de punção lombar para quimioterapia em crianças do que a utilização isolada do EMLA[®]. A punção lombar para quimioterapia é um procedimento que envolve estimulação de fibras nervosas e possível irritação álgica da *dura mater*. Sendo assim, a utilização isolada de anestésico tópico não é a melhor escolha. O efeito sinérgico das drogas analgésicas tornou-se mais evidente quando era necessário uma segunda tentativa de PL.

A segurança do Livopan[®] relacionada à sedação leve da criança e aos poucos efeitos adversos observados também é um ponto interessante que torna a analgesia e sedação para punção lombar viável nos serviços ambulatoriais, evitando-se a separação das crianças dos pais e a necessidade de jejum. Os custos também são reduzidos quando comparados aos procedimentos em centros cirúrgicos.

Este trabalho realça a necessidade de revisão das ações relacionadas aos procedimentos dolorosos realizados com frequência nas unidades oncológicas. Mais pesquisas nessa área são necessárias, pois muito ainda há que se avançar nesse processo de incorporação das evidências às práticas clínicas.

REFERÊNCIAS

- MIASKOWKI C. et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. **J Clin Oncol**, Alexandria v. 22, n. 9, p. 1713-20, may. 2004.
- STEVENS B.J. et al. Epidemiology and management of painful procedures in children in Canadian hospitals. **CMAJ**, Ottawa, v. 19, n. 183, p. 403-10, apr. 2011.
- HIRAGA K.; NOZAKI-TAGUCHI N. Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guideline. **Eur J Pain**, Oxford, n. 5, Suppl A, p. 103-8, 2001.
- GALL O. et al. Relative effectiveness of lignocaine-prilocaine emulsion and nitrous oxide inhalation for routine preoperative laboratory testing. **Paediatr Anaesth**, Paris, v. 9, n. 4, p. 305-10, 1999.
- WOOD C. et al. Electronic and paper versions of a faces pain intensity scale: concordance and preference in hospitalized children. **BMC Pediatr**, London v. 12, n. 11, p. 87-92, oct. 2011.
- VON BAEYER C.L. et al. Can we screen young children for their ability to provide accurate self-reports of pain? **Pain**, Amsterdam, v. 152, n. 6, p. 1327-33, mar. 2011.
- ANNEQUIN D. et al. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. **Pediatrics**, Illinois v. 105, n. 4, apr. 2000.
- GUDGIN E.J.; BESSER M.W.; CRAIG J.I. Entonox as a sedative for bone marrow aspiration and biopsy. **Int J Lab Hematol**, Oxford v. 30, n. 1, p. 65-7, feb. 2008.
- GAMBART G. et al. Evaluation of analgesic protocol with nitrous oxide and EMLA cream during botulinum toxin injections in children. **Ann Readapt Med Phys**, Amsterdam, v. 50, n. 5, p. 275-9, jun. 2007.
- CONSTANT I. et al. Non-invasive assessment of cardiovascular autonomic activity induced by brief exposure to 50% nitrous oxide in children. **Br J Anaesth**, London, v. 88, n. 5, p. 637-43, may. 2002.
- SANDERS R.D.; WEIMANN J.; MAZE M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 109, n. 4, p. 707-22, oct. 2008.
- KUTTNER, L. Managing pain in children. Changing treatment of headaches. **Can Fam Physician**, Mississauga, v. 39, p. 563-8, mar. 1993.
- CRANE, J. The future of research utilization. Portland: **Nursing Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 565-77, sep. 1995.

ANEXOS – PARECERES ÉTICOS

- Parecer de aprovação no comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, Hospital Emídio Germano - Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães - Hospital da Baleia.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 450/08

**Interessado(a): Profa. Benigna Maria de Oliveira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de outubro de 2008, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nítrico a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos aos procedimentos de punção lombar e coleta de mielograma**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 052/2010 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 08 de julho de 2010.


Ilma. Sra.
Dra. Benigna Maria de Oliveira
Pesquisadora Responsável

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 01 de julho 2010 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa intitulado: **“Avaliação da analgesia com uso da mistura de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória comóxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan ®) em pacientes pediátricos submetidos aos procedimentos de punção lombar e coleta de punção lombar e coleta de mielograma.”** registrado neste CEP sob número 052/2010, no qual V. Sa. figura como pesquisadora responsável.

OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.


Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva
Coordenador do CEP



Hospital da Baleia

Parecer Consubstanciado - Projeto nº.: 027/2010

DADOS IDENTIFICADORES DO ESTUDO	
Título	Avaliação da Analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou Analgesia inalatória com óxido Nitroso a 50% em oxigênio (Livopan®) em pacientes pediátricos submetidos aos procedimentos de punção lombar e coleta de mielograma.
Pesquisador Responsável	Claudirene Milagres Araújo
Instituição Proponente	Faculdade de Medicina da UFMG
Data da Liberação do Último parecer pendente	02/11/2010
PENDÊNCIAS	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificar data de início e término do projeto no Hospital da Baleia; 2. Especificar o número de pacientes que se pretende recrutar no Hospital da Baleia; 3. Esclarecer melhor se cada paciente será randomizado em apenas um único procedimento que realizar ou se a randomização ocorrerá para tantos procedimentos quantos forem realizados naquele paciente; 4. Indicar como foi estabelecida a amostra (n) e como será realizada análise dos dados obtidos; 5. Descrever como se dará o atendimento e seguimento dos pacientes no caso de eventos aversos ou intercorrências no ato da administração do anestésico inalatório e/ou reações a aplicação do creme analgésico, no tocante a responsabilidade dos pesquisadores e do hospital; 6. Garantir explicitamente o acesso ao método analgésico mais indicado para as crianças participantes da pesquisa até o final do tratamento hematológico; 7. Apresentar proposta à coordenação da anestesiologia do Hospital da Baleia, obtendo carta de anuência; 8. Sugere-se ainda estratificar os dados por médico responsável pela coleta de mielograma e punção lombar, visto que a experiência poderia influenciar na dor. 	
RESPOSTAS AS PENDÊNCIAS	
<ol style="list-style-type: none"> 1. No Hospital da Baleia, início da coleta logo após a aprovação do projeto junto ao comitê de ética e pesquisa sendo previsto o término para setembro de 2011; 2. Será recrutado um total de 45 pacientes na Fundação Benjamin Guimarães – Hospital da Baleia para os procedimentos de punção lombar ou coleta de mielograma, após solicitação da concordância dos responsáveis e da criança (maiores de sete anos), para realização do procedimento, através de formulário de consentimento esclarecido (anexo 04 do projeto). 3. Cada paciente será incluído apenas uma vez no estudo, para o procedimento de punção lombar ou coleta de mielograma. Após o início da coleta de dados na Fundação Benjamin Guimarães – Hospital da Baleia, o próximo procedimento a ser executado no paciente, será efeito para a coleta de dados, depois da assinatura do formulário de consentimento esclarecido. 4. O cálculo do tamanho amostral foi realizado para que fosse possível detectar uma diferença a partir de dois pontos na escala numérica visual entre os três grupos de tratamento (EMLA + Livopan; EMLA + placebo; Livopan + placebo) o que foi considerado clinicamente significativo pelos pesquisadores. Dessa maneira, baseado em estudo prévio (JUÁREZ GIMENEZ et al., 1996) e com a finalidade de detectar uma diferença de 20% nos escores da dor entre os grupos de tratamento, uma amostra de 19 pacientes em cada grupo seria necessária considerando-se: 	



Hospital da Baleia

teste bicaudal; um poder amostral de 90% (beta 10%) e um grau de significância estatística (alfa) de 5%.

Em um primeiro momento, a análise estatística objetivou uma caracterização da amostra, sendo utilizadas medidas descritivas (média e desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e distribuições de frequências para as variáveis qualitativas. O cálculo do número de pacientes foi feito através do número de pacientes relatados em artigos.

Após o término da coleta de dados serão feitos os seguintes testes:

- Teste de Levene – será utilizado para testar homogeneidade dos grupos de tratamento (EMLA + Livopan®; EMLA + Oxigênio; Livopan® + placebo creme) em relação às variáveis demográficas (idade e peso das crianças);
 - Teste Shapiro-Wilk - será utilizado para testar a distribuição das variáveis e demonstrou que se tratava de uma distribuição não Gaussiana, sendo utilizadas análises não paramétricas;
 - Teste Kruskal-wallis - será usado para comparação de medianas de grupos independentes em relação às variáveis (FC, PNI e SpO₂) em cada fase pré definida;
 - Teste de Friedman - será usado para comparar medianas de grupos pareados de medidas e o teste Wilcoxon usado para comparações múltiplas;
 - Coeficiente de correlação de Spearman - será utilizado para determinar a correlação entre as escalas de faces e numérica visual e os parâmetros fisiológicos;
- A análise do dados será feita através do pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) V. 17.0, para Windows, 2009 (SPSS, Chicago, USA) (ARGYROUS, 2009). Um valor de p menor ou igual a 0,05 será considerado significativo (ARMITAGE, BERRY, 1987).
5. Caso aconteça alguma intercorrência com a criança no momento da administração do anestésico inalatório e/ou reações à aplicação do creme analgésico ela será atendida pelos médicos e enfermeira que estarão executando o procedimento (Dr. Yerkes - Pediatra e Anestesiologista - orientador do projeto, Dr. Eduardo - Hematologista que fará o procedimento e Enfermeira Claudirene Milages - responsável pela coleta de dados). Posteriormente esta criança será transferida para o setor de pediatria da Fundação Benjamin Guimarães – Hospital da Baleia; sendo atendida pelo sistema único de saúde pelos pediatras do referido hospital ou para outro centro de atendimento em pediatria do sistema único de saúde.
 6. O método analgésico mais indicado será evidenciado após a conclusão da pesquisa e abertura dos dados: A Linde Gases LTDA se compromete a fornecer gás (Livopan®) após o término da coleta de dados por um período de seis meses para serem utilizados nos pacientes que participaram da coleta de dados. A indicação e administração do óxido nitroso serão necessariamente feitas por profissional médico.
 7. Foi apresentada ao coordenador da anestesiologia do Hospital da Baleia, Dr. Francisco de Assis da Silva Júnior o projeto, obtendo a carta de anuência.
 8. Após a análise, os dados serão estratificados por médicos que realizaram a coleta, visto que a experiência pode influenciar na dor.

PARECER

O comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Benjamin Guimarães/Hospital da Baleia, após avaliar as respostas às pendências, delibera que projeto é pertinente e apresenta valor científico. Há adequação entre a metodologia e os objetivos perseguidos. A avaliação do binômio risco-benefício, demonstra que o pesquisador conhece e pretende cumprir os requisitos da resolução CNS 196/96 e suas complementares.

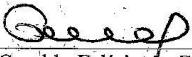


Hospital da Baleia

Segundo a Resolução CNS 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, de 10/10/96, o projeto foi considerado:

- [X] Aprovado;
- [] Aprovado com recomendação. Fica a cargo do pesquisador acatar ou não as recomendações sugeridas.
- [] Com pendência. O pesquisador não pode iniciar a pesquisa até que o projeto seja aprovado, devendo encaminhar as modificações sugeridas para a complementação da análise do projeto.
- [] Reprovado.

Belo Horizonte, 23 de março de 2011.


Dr. Geraldo Felício da Cunha Jr.
Coordenador do CBP Baleia

APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FORMULÁRIO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para os pais de todos os pacientes com idade < que seis anos)

O seu(a) filho(a) está sendo convidado a participar do estudo “**Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia**” que estamos desenvolvendo no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital da Clínicas da UFMG, Ambulatório de hematologia/oncologia do Hospital de Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães – Hospital da Baleia.

O tratamento de seu filho inclui a realização do procedimento de punção lombar a qual ele já foi submetido e vocês já conhecem, pois, como você sabe. A primeira punção lombar é feita na ocasião do diagnóstico (descoberta da doença) e, portanto, realizados em ambiente hospitalar e/ou em caráter de urgência. Dessa forma, os pacientes serão selecionados para o estudo no momento em que forem realizar procedimentos posteriores aos do diagnóstico. Esses procedimentos podem ser dolorosos. Ainda não sabemos qual é a melhor opção de tratamento da dor para crianças submetidas a esses procedimentos. Atualmente, esses procedimentos são realizados no ambulatório pelo médico responsável pela criança com o uso de anestesia local ou no bloco cirúrgico sob sedação. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar duas outras opções de anestésicos, buscando evidências científicas sobre tratamentos eficazes para a dor. Pretendemos utilizar um anestésico tópico - EMLA® (pomada com anestésico aplicada na parte do corpo onde será feito o procedimento), largamente testado em crianças e adultos, e/ou a mistura analgesia inalatória de óxido nitroso e oxigênio (gás que será administrado por via inalatória, ou seja, semelhante a uma nebulização). Seu(a) filho(a), sempre receberá algum tipo de medicamento que diminua a intensidade da dor durante o procedimento, independente do grupo de estudo para o qual ele for selecionado (por meio de sorteio). Um dos grupos receberá apenas o EMLA®, outro grupo receberá apenas a mistura gasosa, e um terceiro grupo receberá as duas medidas analgésicas ao mesmo tempo. O grupo que receber apenas o EMLA® receberá oxigênio durante o procedimento após 45 minutos de aplicação do EMLA® ou placebo creme.

Queremos saber se a mistura analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio é melhor que o analgésico local (EMLA®), ou se, juntos são mais eficazes na prevenção e tratamento da dor durante e após este procedimento.

Alguns efeitos colaterais raros do uso da mistura desse gás podem ocorrer como: tosse, laringespaço (aperto na garganta), broncoespasmo (chieira), hipotensão (queda da pressão arterial), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), reação alérgica, agitação, náuseas e vômitos. Da mesma forma reações locais de hipersensibilidade na pele, como coceira e vermelhidão, podem ocorrer com o uso da mistura de anestésico local (EMLA®).

O tratamento de seu filho não será modificado. Serão realizados os procedimentos já previstos no tratamento e indicados pelo médico responsável pelo paciente. Todos os procedimentos serão realizados e acompanhados por este médico. A administração ou aplicação dos anestésicos serão feitas e acompanhadas por dois dos pesquisadores (um pediatra anestesista e uma enfermeira). Caso seu filho apresente algum efeito colateral relacionado aos medicamentos utilizados na pesquisa ele será acompanhado por esses profissionais e receberá o tratamento adequado no Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital de Santa Casa de Misericórdia e Hospital da Baleia.

O anestésico tópico (EMLA®) será fornecido pelos pesquisadores. A mistura gasosa (óxido nitroso a 50% em oxigênio - Livopan®) será fornecida como doação pelo laboratório farmacêutico. O EMLA® é um produto aprovado para o uso em crianças com a idade de seu filho. O óxido nitroso é um gás utilizado há muitos anos na anestesia de adultos e crianças. O produto Livopan® que permite administrar o óxido nitroso na concentração desejada (50%) está registrado na ANVISA (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária), que é órgão do Ministério da Saúde responsável pelo controle da produção e comercialização de medicamentos no Brasil.

A participação de seu (a) filho (a) é muito importante, pois poderá contribuir para que os procedimentos realizados durante o tratamento sejam menos dolorosos. Ao concordar com a participação na pesquisa, você estará autorizando que seu filho receba uma das modalidades de analgésicos, definidas pelo sorteio, em apenas uma das vezes em que for submetido ao procedimento de punção lombar do tratamento. Nas demais ocasiões em que for submetido a esses procedimentos, ele(a) receberá a anestesia habitualmente usada no Serviço de Hematologia. Você autorizará também que os pesquisadores consultem os dados clínicos e laboratoriais de seu filho.

Todas as avaliações e publicações científicas serão feitas respeitando-se o sigilo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Você não receberá remuneração por seu filho participar do estudo. O paciente continuará a ser atendido no Serviço, sem prejuízo ao seu cuidado, mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento. Você pode desistir da participação a qualquer momento. Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nítrico a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia”** e concordo voluntariamente com a participação do(a) meu(a) filho(a).

_____/_____/_____
Assinatura do Pai

_____/_____/_____
Assinatura da Mãe

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido destes pais para participação de seu(a) filho(a) no estudo.

_____/_____/_____
Assinatura do Pesquisador

Pesquisadora: Claudirene Milagres Araújo (31) 32963367/ (31) 99032405
Orientador: Dr. Yerkes Pereira e Silva (31) 33093384 (31) 99933384
Co-orientadora: Dra. Benigna Maria de Oliveira (31) 34099772

Caso você tenha dúvidas em relação à aprovação ou situação deste projeto na UFMG, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), situado na Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Unidade administrativa II, 2º andar, sala: 2005, CEP 31270.

FORMULÁRIO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para os pais de todos os pacientes e pacientes com idade de 7 a 12 anos)

O seu(a) filho(a) está sendo convidado a participar do estudo “**Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia**” que estamos desenvolvendo no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital da Clínicas da UFMG, Ambulatório de hematologia/oncologia do Hospital de Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães – Hospital da Baleia.

O tratamento de seu filho inclui a realização do procedimento de punção lombar a qual ele já foi submetido e vocês já conhecem, pois, como você sabe a primeira punção lombar é feita na ocasião do diagnóstico (descoberta da doença) e, portanto, realizados em ambiente hospitalar e/ou em caráter de urgência. Dessa forma, os pacientes serão selecionados para o estudo no momento em que forem realizar procedimentos posteriores aos do diagnóstico. Esses procedimentos podem ser dolorosos. Ainda não sabemos qual é a melhor opção de tratamento da dor para crianças submetidas a esses procedimentos. Atualmente, esses procedimentos são realizados no ambulatório pelo médico responsável pela criança com o uso de anestesia local ou no bloco cirúrgico sob sedação. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar duas outras opções de anestésicos, buscando evidências científicas sobre tratamentos eficazes para a dor. Pretendemos utilizar um anestésico tópico - EMLA® (pomada com anestésico aplicada na parte do corpo onde será feito o procedimento), largamente testado em crianças e adultos, e/ou a mistura analgesia inalatória de óxido nitroso e oxigênio (gás que será administrado por via inalatória, ou seja, semelhante a uma nebulização). Seu(a) filho(a), sempre receberá algum tipo de medicamento que diminua a intensidade da dor durante o procedimento, independente do grupo de estudo para o qual ele for selecionado (por meio de sorteio). Um dos grupos receberá apenas o EMLA®, outro grupo receberá apenas a mistura gasosa, e um terceiro grupo receberá as duas medidas analgésicas ao mesmo tempo. O grupo que receber apenas o EMLA® receberá oxigênio durante o procedimento após 45 minutos de aplicação do EMLA® ou placebo creme.

Queremos saber se a mistura analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio é melhor que o analgésico local (EMLA®), ou se, juntos são mais eficazes na prevenção e tratamento da dor durante e após este procedimento.

Alguns efeitos colaterais raros do uso da mistura desse gás podem ocorrer como: tosse, laringespaço (aperto na garganta), broncoespasmo (chieira), hipotensão (queda da pressão arterial), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), reação alérgica, agitação, náuseas e vômitos. Da mesma forma reações locais de hipersensibilidade na pele, como coceira e vermelhidão, podem ocorrer com o uso da mistura de anestésico local (EMLA®).

O tratamento de seu filho não será modificado. Serão realizados os procedimentos já previstos no tratamento e indicados pelo médico responsável pelo paciente. Todos os procedimentos serão realizados e acompanhados por este médico. A administração ou aplicação dos anestésicos serão feitas e acompanhadas por dois dos pesquisadores (um pediatra anestesista e uma enfermeira). Caso seu filho apresente algum efeito colateral relacionado aos medicamentos utilizados na pesquisa ele será acompanhado por esses profissionais e receberá o tratamento adequado no Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital de Santa Casa de Misericórdia e Hospital da Baleia.

O anestésico tópico (EMLA®) será fornecido pelos pesquisadores. A mistura gasosa (óxido nitroso a 50% em oxigênio - Livopan®) será fornecida como doação pelo laboratório farmacêutico. O EMLA® é um produto aprovado para o uso em crianças com a idade de seu filho. O óxido nitroso é um gás utilizado há muitos anos na anestesia de adultos e crianças. O produto Livopan® que permite administrar o óxido nitroso na concentração desejada (50%) está registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que é órgão do Ministério da Saúde responsável pelo controle da produção e comercialização de medicamentos no Brasil.

A participação de seu (a) filho (a) é muito importante, pois poderá contribuir para que os procedimentos realizados durante o tratamento sejam menos dolorosos. Ao concordar com a

participação na pesquisa, você estará autorizando que seu filho receba uma das modalidades de analgésicos, definidas pelo sorteio, em apenas uma das vezes em que for submetido ao procedimento de punção lombar do tratamento. Nas demais ocasiões em que for submetido a esses procedimentos, ele(a) receberá a anestesia habitualmente usada no Serviço de Hematologia. Você autorizará também que os pesquisadores consultem os dados clínicos e laboratoriais de seu filho.

Todas as avaliações e publicações científicas serão feitas respeitando-se o sigilo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Você não receberá remuneração por seu filho participar do estudo. O paciente continuará a ser atendido no Serviço, sem prejuízo ao seu cuidado, mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento. Você pode desistir da participação a qualquer momento. Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia”** e concordo voluntariamente com a participação do(a) meu(a) filho(a).

_____/_____/_____
Assinatura do Pai

_____/_____/_____
Assinatura da Mãe

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido destes pais para participação de seu(a) filho(a) no estudo.

_____/_____/_____
Assinatura do Pesquisador

Pesquisadora: Claudirene Milagres Araújo (31) 32963367/ (31) 99032405
Orientador: Dr. Yerkes Pereira e Silva (31) 33093384 (31) 99933384
Co-orientadora: Dra. Benigna Maria de Oliveira (31) 34099772

Caso você tenha dúvidas em relação à aprovação ou situação deste projeto na UFMG, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), situado na Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Unidade administrativa II, 2º andar, sala: 2005, CEP 31270.

FORMULÁRIO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para pacientes com idade \geq 13 anos)

Você está sendo convidado a participar do estudo “**Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan[®]) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia**” que estamos desenvolvendo no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Ambulatório de hematologia/oncologia do Hospital de Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Fundação Benjamim Guimarães – Hospital da Baleia.

O seu tratamento inclui a realização do procedimento de punção lombar a qual ele já foi submetido e vocês já conhecem, pois, como você sabe. A primeira punção lombar é feita na ocasião do diagnóstico (descoberta da doença) e, portanto, realizados em ambiente hospitalar e/ou em caráter de urgência. Dessa forma, os pacientes serão selecionados para o estudo no momento em que forem realizar procedimentos posteriores aos do diagnóstico. Esses procedimentos podem ser dolorosos. Ainda não sabemos qual é a melhor opção de tratamento da dor para crianças submetidas a esses procedimentos. Atualmente, esses procedimentos são realizados no ambulatório pelo médico responsável pela criança com o uso de anestesia local ou no bloco cirúrgico sob sedação. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar duas outras opções de anestésicos, buscando evidências científicas sobre tratamentos eficazes para a dor. Pretendemos utilizar um anestésico tópico - EMLA[®] (pomada com anestésico aplicada na parte do corpo onde será feito o procedimento), largamente testado em crianças e adultos, e/ou a mistura analgesia inalatória de óxido nitroso e oxigênio (gás que será administrado por via inalatória, ou seja, semelhante a uma nebulização). Você sempre receberá algum tipo de medicamento que diminua a intensidade da dor durante o procedimento, independente do grupo de estudo para o qual ele for selecionado (por meio de sorteio). Um dos grupos receberá apenas o EMLA[®], outro grupo receberá apenas a mistura gasosa, e um terceiro grupo receberá as duas medidas analgésicas ao mesmo tempo. O grupo que receber apenas o EMLA[®] receberá oxigênio durante o procedimento após 45 minutos de aplicação do EMLA[®] ou placebo creme.

Queremos saber se a mistura analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio é melhor que o analgésico local (EMLA[®]), ou se, juntos são mais eficazes na prevenção e tratamento da dor durante e após este procedimento.

Alguns efeitos colaterais raros do uso da mistura desse gás podem ocorrer como: tosse, laringespaço (aperto na garganta), broncoespasmo (chiadeira), hipotensão (queda da pressão arterial), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), reação alérgica, agitação, náuseas e vômitos. Da mesma forma reações locais de hipersensibilidade na pele, como coceira e vermelhidão, podem ocorrer com o uso da mistura de anestésico local (EMLA[®]).

Seu tratamento não será modificado. Serão realizados os procedimentos já previstos no tratamento e indicados pelo médico responsável pelo paciente. Todos os procedimentos serão realizados e acompanhados por este médico. A administração ou aplicação dos anestésicos serão feitas e acompanhadas por dois dos pesquisadores (um pediatra anestesista e uma enfermeira). Caso seu filho apresente algum efeito colateral relacionado aos medicamentos utilizados na pesquisa ele será acompanhado por esses profissionais e receberá o tratamento adequado no Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital de Santa Casa de Misericórdia e Hospital da Baleia.

O anestésico tópico (EMLA[®]) será fornecido pelos pesquisadores. A mistura gasosa (óxido nitroso a 50% em oxigênio - Livopan[®]) será fornecida como doação pelo laboratório farmacêutico. O EMLA[®] é um produto aprovado para o uso em crianças com a sua idade. O óxido nitroso é um gás utilizado há muitos anos na anestesia de adultos e crianças. O produto Livopan[®] que permite administrar o óxido nitroso na concentração desejada (50%) está registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que é órgão do Ministério da Saúde responsável pelo controle da produção e comercialização de medicamentos no Brasil.

Sua participação é muito importante, pois poderá contribuir para que os procedimentos realizados durante o tratamento sejam menos dolorosos. Ao concordar com a sua participação na pesquisa, você estará autorizando receber uma das modalidades de analgésicos, definidas pelo sorteio,

em apenas uma das vezes em que for submetido ao procedimento de punção lombar do tratamento. Nas demais ocasiões em que for submetido a esses procedimentos, ele(a) receberá a anestesia habitualmente usada no Serviço de Hematologia. Você autorizará também que os pesquisadores consultem os seus dados clínicos e laboratoriais.

Todas as avaliações e publicações científicas serão feitas respeitando-se o sigilo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Você não receberá remuneração pela sua participação no estudo. Você continuará a ser atendido no Serviço, sem prejuízo ao seu cuidado, mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento. Você pode desistir da participação a qualquer momento. Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação da analgesia com o uso da mistura eutética de anestésico local (lidocaína e prilocaína) e/ou analgesia inalatória com óxido nitroso a 50% em oxigênio (livopan®) em pacientes pediátricos submetidos ao procedimento de punção lombar para quimioterapia”** e concordo voluntariamente com a minha participação.

_____ / ____ / ____

Assinatura da criança (≥ 13 anos)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente para a sua participação no estudo.

_____ / ____ / ____

Assinatura do Pesquisador

Pesquisadora: Claudirene Milagres Araújo (31) 32963367/ (31) 99032405
 Orientador: Dr. Yerkes Pereira e Silva (31) 33093384 (31) 99933384
 Co-orientadora: Dra. Benigna Maria de Oliveira (31) 34099772

Caso você tenha dúvidas em relação à aprovação ou situação deste projeto na UFMG, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), situado na Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Unidade administrativa II, 2º andar, sala: 2005, CEP 31270.

APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

Pesquisa sobre o uso de óxido nitroso para analgesia em crianças na punção lombar	
LOCCOL – local da coleta: 1. ()HC – Borges 2. ()HC - 6ºandar 3. ()Baleia 4. ()Santa Casa	
FICHA DE COLETA DE DADOS DATA COLETA: ____/____/____	
IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS DA CRIANÇA	
NUMEROSORT – Número Sorteio: _____ INICIAISCR- Nome Criança: _____	
SEXOCRI – Sexo criança: 1. () Fem 2. () Masc.	DATANASC – Data nascimento: ____/____/____
IDADECR – Idade atual criança: ____anos e ____meses	PESOCR – Peso da criança: ____Kg
ESCCRIANÇA: 1.()1ºano 2.()2ºano 3.()3ºano 4.()4ºano 5.()5ºano 6.()6ºano 7.()7ºano 8.()8ºano 9.()9ºano 10. () Pré-escola TEMPDIAG – _____	
IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMÓGRAFICOS DO RESPONSÁVEL -	
INICIAISRESP - Nome responsável - _____	
ESCRESPONS: 1.()1ºano 2.()2ºano 3.()3ºano 4.()4ºano 5.()5ºano 6.()6ºano 7.()7ºano 8.()8ºano 9.()2ºgrau completo 10.()2ºgrau incompleto 11.()superior completo 12.() superior incompleto 13.()supletivo em curso	
DADOS RELACIONADOS À DOENÇA -	
DIAGCR – Diagnóstico da Criança: 1. () LLA 2. () Linfoma não Hodgkin 3.() LMA 4. () Linfoma Linfoblástico	
GRUPORISC – Grupo de risco: 1. () Alto risco 2. () Baixo risco 3. () Estadiamento para Linfoma não Hodgkin	
FASEQUIM - Fase da Quim.: 1. () LLA indução 2. () consolidação 3. () manutenção 4.() intensificação	
SITDOEN – Situação da doença: 1. () remissão 2. () recidiva 3. () doença ativa	
MEDCR - Uso de medicamentos pela criança: 1.() Bactrim 2.() Dexametasona 3. () Citarabina (ARA-C) () Methotrexate 5. () Ciclofosfamida 6. () Purinethol 7.() Nifedipina 8. () Ondansetron 9. () Isofosfamida 10.() Etoposide 11.() Vicristina 12.() Doxurrubicina 13.() Etoposide 14. () Vepesid 15. () Ciclo 21 16.() Plasil 17.() Prednisolona 18.() Asparaginase 19.() Diane 20.() adolesce 21.() Neovlar	
DADOS RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO -	
TIPOPROC - Tipo de procedimento: 1. () Punção Lombar 2. () Coleta de Mielograma	
DATULPROC – Data do último procedimento: ____/____/____	
LOCULTPROC – Local do ultimo procedimento: 1. () Ambulatório 2. () Centro Cirúrgico 3. () 6º andar	
USOEMLA – Usou EMLA no procedimento anterior: 1. () SIM 2. () NÃO	
LESPELE: Presença de lesões de pele no local de aplicação do creme - 1.() Sim 2. () Não	
EXAABALT - Exame abdominal alterado: 1. () Sim 2. () Não	
PNEUM - Presença de Pneumotórax: 1. () Sim 2. () Não	
TRAUCRAN - Traumatismo Craneoencefálico: 1.() Sim 2. () Não	
TEMPJEJ - Tempo jejum:	
Água ou suco: 1. () < 30 min 2. () até 1 hora 3. () até 2 horas 4. () até 3 horas 5. () até 4 horas 6. () >6HS	
Almoço ou Lanche: 1. () < 30 minutos 2. () até 1 hora 3. () até 2 horas 4. () até 3 horas 5. () até 4 horas 6. () até 5 horas 7. () > 6 horas	
DADOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO DA DOR	
ESCALA - Instrumento de avaliação da dor utilizado pela criança: 1. () Escala de Faces 2. () Escala Numérica Visual	
APRCR - Avaliação do aprendizado da criança quanto ao uso das escalas: 1. () adequado 2. () não adequado	
HAPLIPOM – Hora da aplicação da pomada: ____H ____mim	
HREALPROC – Hora do início do procedimento: ____H ____min	
Impressões:	

AVALIAÇÃO DO PACIENTE																				
	&	Início administração Gás														Após o procedimento Retirada do gás				
		1'	2'	3'	4'	5'	PL1	CL	PL2	CL	PL3	CL	Ara-C	MTX	Dex.	1'	2'	3'	4'	5'
Dor																				
Sed																				
Sat.																				
FC																				
PNI																				

& - antes do início do procedimento PL1 – inserção da agulha na pele para PL PL2 - 2ª tentativa PL PL3 - 3ª tentativa de PL CL – coleta do líquido Ara-C – Citorabina MTX – administração do quimioterápico Metotrexato Dex. - administração da Dexametasona – retirada da agulha da pele
 INICGAS - ___H___Mim HINIPL1(hora início PL1): ___H___mim HINIPL2(hora início PL2): ___H___mim HINIPL3(hora início PL3): ___H___mim HRETIRAGU(hora retirada agulha): ___H___mim
 SED – Sedação: 1. () ansioso ou agitado 2. () tranqüilo e cooperativo 3. () responde aos comandos 4. () responde prontamente a estímulos da voz ou percussão glabellar com resposta de piscada; 5. () responde lentamente a estímulos da voz ou percussão glabellar com resposta de piscada; 6. () sem resposta.

VIAAÉR – Obstrução da Via Aérea durante o Procedimento
 1. () ausência de obstrução
 2. () Leve obstrução (reposicionamento da cabeça e pescoço)
 3. () Obstrução intensa (necessidade de acessório de ventilação – cânula oro ou nasofaríngea)

EFEITCOL - Efeitos colaterais apresentados pela criança após o procedimentos
 1.() ausência efeitos 2. () Vômitos 3. () Náuseas 4.() Agitação 5.() Perda de consciência 6.() Tosse 7.() Laringoespasma 8.() Brocoespasma 9. () distensão abdominal 10.() Outro _____

RELMEDCR - Relato do médico que realizou o procedimento -
 1.() criança ficou imóvel durante todo o procedimento
 2.() criança reagiu no momento em que inseriu a agulha na pele
 3.() criança reagiu ao injetar o quimioterápico (Punção Lombar) ou durante a aspiração da medula óssea

RELMEDPR - Relato do médico que realizou o procedimento
 1.() procedimento fácil 2. () difícil NUMTENT - Número de tentativas - _____

DERMPEL - Dermatite pós-aplicação do creme - 1.() Sim 2.() Não

METHEM - Sinais indiretos de meta-hemoglobinemia - 1() Sim. Quais _____ 2() Não

RELCRPROC - Relato da criança em relação ao último procedimento executado:
 1. () Este procedimento foi melhor 2. () Este procedimento foi igual ao outro 3.() O procedimento anterior foi melhor
 4. () não soube falar

RELRESPCR - Relato do responsável pela criança em relação ao procedimento
 1. () Pouco satisfeito 2. () Satisfeito 3. () Muito satisfeito

TEMLIBCR - Tempo até liberar o paciente após o fim do procedimento - _____ minutos