UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

LAIANE MEDEIROS RIBEIRO

O leite humano e a sacarose 25% no alívio da dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho: ensaio clínico randomizado

Ribeirão Preto
2012

LAIANE MEDEIROS RIBEIRO

O leite humano e a sacarose 25% no alívio da dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de Pesquisa: Assistência à criança e ao adolescente

Orientadora: Prof[a]. Dr[a]. Carmen Gracinda Silvan Scochi

Ribeirão Preto

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ribeiro, Laiane Medeiros
O leite humano e a sacarose 25% no alívio da dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho: ensaio clínico randomizado. Ribeirão Preto, 2012.
139 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.
Orientadora: Scochi, Carmen Gracinda Silvan.

1. Dor. 2. Prematuro. 3. Retinopatia da prematuridade. 4. Leite humano. 5. Sacarose. 6. Enfermagem Neonatal.

RIBEIRO, Laiane Medeiros

O leite humano e a sacarose 25% no alívio da dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em: ___/___/_____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

“Três frases de profunda sabedoria:

01- Para obter algo que você nunca teve, precisa fazer algo que nunca fez.

02- Quando Deus tira algo de você, ele não está punindo-o, mas apenas abrindo suas mãos para receber algo melhor

03- A Vontade de Deus nunca irá levá-lo aonde a Graça de Deus não possa protegê-lo”.

Chico Xavier

Dedicatória

Ao meu pai, **José Lúcio Ribeiro,** por ter abraçado esse doutorado junto comigo e por muitas vezes fazer o papel de pai e mãe, não tenho palavras para expressar meu agradecimento e meu amor por você, painho.

A minha mãe **Jane** (*in memoriam*) pela presença espiritual constante em minha vida e por me ensinar que devemos percorrer os caminhos mais longínquos em busca dos nossos sonhos. SAUDADES...

A minha segunda mãe **Berenice**, por sempre cuidar de mim e não deixar que nada atrapalhasse meus momentos de estudos e concentração.

Ao meu amor, amigo, companheiro, cúmplice de todas as horas **Kleber Ubirajara Jerônimo,** por entender os vários momentos de ausência na construção desta tese. Obrigada por me incentivar sempre na minha vida profissional, por enxugar minhas lágrimas nos vários momentos difíceis que passei nesta trajetória e por aceitar dividir uma vida a dois comigo em Brasília.

A **Didá**, pessoa fundamental que me inspirou desde a graduação a seguir carreira acadêmica e que sempre acreditou que eu seria capaz de realizar esse sonho.

Aos **prematuros** e suas **famílias** que aceitaram participar deste trabalho.

Agradecimentos Especiais

"Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes".
Isaac Newton

À **Profa.Dra. Carmen Gracinda Silvan Scochi**, por enxergar além do que os olhos podem ver, por acreditar em uma nordestina que tinha um sonho de fazer doutorado na EERP/USP, por ter me ensinado o caminho da pesquisa, do trabalho em equipe. Carmen, a sua sabedoria, integridade e ética levarei comigo para sempre. Você é muito mais que uma orientadora, você nos inspira a ser pessoas e profissionais melhores. A sua visão de pesquisa estimula a jovens pesquisadores a alçar voos mais longes. Obrigada por ter me dado a oportunidade de ser uma integrante do grupo "as meninas da Carmen", uma honra, orgulho que sempre estará comigo, por entender minhas limitações e potencializar minhas qualidades.

À **Profa Dra.Thaíla Corrêa Castral**, minha amiga, parceira e "segunda" orientadora pela construção conjunta desta tese, pelos ensinamentos em metodologia e análise estatística. Obrigada por abraçar este desafio junto comigo, pela paciência em me ensinar a trabalhar com banco de dados e softwares estatísticos, pelas inúmeras discussões acerca da dor ao longo deste trabalho. Thaíla, você é uma jovem pesquisadora que inspira a todos que convivem com você pela sua competência e conhecimento na área de dor, mas principalmente pela sua humildade e generosidade em compartilhar seus conhecimentos. Ao longo deste doutorado vivenciamos muitos momentos juntas, alegres e tristes, e em todos eles você sempre esteve me apoiando, me incentivando, acreditando em mim, mesmo com minhas limitações. Mas principalmente obrigada pela sua amizade incondicional, por enxugar minhas lágrimas em momentos difíceis e por me aceitar como sua parceria na área acadêmica. Para mim é um honra trabalhar com você. Nesta trajetória do doutorado além de conhecimento, ganhei verdadeiros amigos e amigas e você é a principal delas. OBRIGADA POR TUDO!

Agradecimentos

Às minhas queridas irmãs **Luane**, **Jaiane** e a minha sobrinha **Marcela** pelo apoio constante neste doutorado. Aos meus cunhados **Toni** e **Marcelo** por sempre torcerem pelo meu sucesso.

À minha "boadrasta" **Ana Maria** pelo carinho, amor e amizade, pelos conselhos e por sempre estar disposta a me escutar e ajudar em momentos difíceis e por vibrar junto comigo pelas minhas conquistas.

Às minhas cunhadas **Kelly**, **Carol e Andrea Jerônimo** pelo incentivo e compreensão nos momentos de ausência na construção desta tese. Aos meus compadres **Silas** e **Lucas** pelo carinho, amizade ao longo deste trabalho.

À minha sogra **D. Isabel** por me acolher em sua família, por sempre me incentivar na minha trajetória profissional e pessoal, pelo carinho, amizade e respeito que estabelecemos ao longo desta caminhada. Eu fui abençoada por ter você em minha vida.

Aos meus pequenos sobrinhos **João Marcelo** e **Maria Izabel** por alegrarem a minha vida.

À **Noia**, **Inês**, **Alan** e **Andrea** pelo incentivo durante o doutorado. Aos meus padrinhos **Tio Ubergue** e **Tia Mariconce** por torcerem pelo meu sucesso e a **tio Ubiraci** por sempre acreditar em mim.

À **equipe de enfermagem** da Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal do HCMRP/USP pelo acolhimento desde que cheguei a Ribeirão Preto. As enfermeiras **Nariman**, **Isabel**, **Lucimara**, **Rosangela**, **Thaiomara** e **Kelly** pelo apoio nesta tese. À equipe de Oftalmologia do HCMRP-USP pelo apoio ao longo deste trabalho.

Às assistentes de pesquisa **Ariana**, **Bianca**, **Talita** na coleta de dados.

Às minhas amigas e auxiliares de pesquisa **Aline** e a **Liciane** pela participação na coleta de dados e codificações das imagens. Obrigada pela dedicação de vocês duas a esta pesquisa, principalmente por terem dado seguimento na coleta de dados quando me mudei para Brasília.

À**Profa. Dra. Fay Warnock** pelas valiosas contribuições ao longo deste percurso na temática da dor neonatal.

Ao **Prof. Dr. Roberto Antonini Sonir** pelas contribuições ao logo deste trabalho e pelas sugestões para esta tese.

À doutoranda da FMRP-USP **Silvia Ruiz Roa** pelas sugestões e discussão acerca do cortisol salivar.

À **Profa. Dra. Amélia Fumiko Kimura** pelas contribuições significativas no exame de qualificação.

Ao funcionário **José Roberto Silva** laboratório de endocrinologia do HCMRP/USP que realizou com dedicação os ensaios do cortisol salivar e me ensinou com paciência o processo de centrifugação e organização do protocolo do cortisol salivar.

Aos **membros da banca examinadora**, meus sinceros agradecimentos pelos comentários e sugestões.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo dos Santos**, Coordenador do curso de Enfermagem e à Coordenadora Adjunta **Profa. Dra. Mani Indiana Funez** da UnB/Ceilândia pelos afastamentos concedidos durante a coleta de dados em Ribeirão Preto e orientações para Ribeirão Preto e Goiânia. O apoio de vocês dois foi fundamental para a finalização desta tese. É muito bom fazer parte de um grupo que estimula a qualificação e crescimento da sua equipe.

A todos os **professores do Curso de Enfermagem da UnB/Ceilândia** pelo acolhimento e carinho, em especial, a **Casandra** e **Joseane** parceiras de trabalho na atenção à saúde da mulher e da criança pela torcida e carinho comigo durante a fase final desta tese. A **Marina** e a **Luciano** por me incentivarem sempre, me substituindo nos afastamentos e por serem amigos fiéis. A **Diane** e a **Tânia** pela amizade, carinho e incentivo constante e por mostrar que é preciso ter equilíbrio entre a vida acadêmica e pessoal. A **Márcia** e **Paula** pela compreensão nos momentos de ausência e por torcerem pelo meu sucesso.

Às minhas amigas **Andreara de Almeida**, **Mariana Daré**, **Verusca Capellini, Fernanda Calegari, Natália Del' Angelo Aredes, Dani Vilela e Fernanda Salim** pelo incentivo durante esta trajetória. Em especial a Mariana, amiga fiel e parceira na área de dor e pela ajuda com o armazenamento e centrifugação do cortisol salivar durante minha ausência.

Às amigas do grupo de neonatologia **Cristina Ide**, **Nelma Zamberlan**, **Gorete Vasconcelos** pelo tempo de convivência e amizade.

A todos os alunos que fizeram parte da representação discente, em especial, **Vanilde de Castro**, **Raquel Pan**, **Luciana Campos e Bruna Mercedes** pelos prazerosos encontros e discussões em busca de uma pós-graduação cada vez melhor.

À minha amiga **Bruna Mercedes** por sempre estar disposta a me ouvir, por me aconselhar no caminho da vida acadêmica e afetiva e sempre torcer pelo meu sucesso.

Às amigas e professoras da EERP/USP **Fernanda Goés**, **Luciana Mara Monti Fonseca** e **Maria Cândida Furtado** por acreditarem no meu potencial, pelo incentivo no concurso da UnB e acima de tudo por me impulsionarem a trilhar novos caminhos.

À **Profa. Dra. Lucila Castanheira Nascimento** pelo ensinamentos durante o período em que fiquei como representante discente no Comitê de Ética em Pesquisa da EERP/USP.

Às professoras: **Adriana Leite**, **Débora Falleiros**, **Regina Lima**, **Marta Iossi**, **Lucila Nascimento**, **Maria Cândida Furtado**, **Luciana Fonseca** pelas contribuições no projeto de doutorado. Aos membros do **Grupo de Pesquisa em Enfermagem no Cuidado à Criança e ao Adolescente (GPECCA)** e pela troca de experiências.

A todos os **funcionários da EERP/USP** pelo sorriso diário nesses três anos em que fiquei nesta escola, em especial, a **Elias**, **Laís**, **Myeko**, **Shirley**, **Flavinha**, **Ketllen, Cidinha, Otaides, Chiquinho e Joseane** pelo profissionalismo e carinho.

A **Fernanda Rodrigues** pela amizade, por entender meus momentos de estudo e concentração na construção desta tese e por ter me acolhido na sua casa em Brasília.

À revisora de português **Maria do Socorro Dias Novaes Senne** pela correção desta tese e por me atender em tempo hábil. E a **Gabriel Valente** por realizar a formatação da tese.

Aos amigos de Ribeirão, especialmente, **Adriano Seabra**, **Flavinha Simili**, **Tatá Martins**, **Glayson Salles**, **Karen Couto** e **Alexandre Moraes** pela amizade e apoio na construção desta tese.

À **CAPES** pela bolsa concedida durante o doutorado para realização desta tese.

RESUMO

RIBEIRO, L. M. **O leite humano e a sacarose 25% no alívio da dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho:** ensaio clínico randomizado. 2012. 139 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

O objetivo geral deste estudo foi investigar o efeito do leite humano na redução de respostas biocomportamentais de dor em RNPTs submetidos ao exame de fundo de olho para diagnóstico precoce da retinopatia da prematuridade, em comparação com a sacarose 25%. Trata-se de ensaio clínico randomizado, realizado na unidade neonatal de um hospital universitário de Ribeirão Preto-SP, com 48 prematuros distribuídos randomicamente em dois grupos: leite humano e sacarose, administrados por via oral 2 minutos antes do procedimento doloroso. As variáveis dimensionadas foram mímica facial da escala de dor NFCS, choro, frequência cardíaca e cortisol salivar. A coleta de dados foi realizada em cinco períodos para a mímica facial e o NFCS: basal (05 minutos), olho direito e olho esquerdo, recuperação imediata (05 minutos após o procedimento) e recuperação tardia (05 minutos após a recuperação imediata); quatro períodos para a frequência cardíaca e o choro: basal (05 minutos), procedimento, recuperação imediata e tardia. O cortisol salivar foi coletado antes do início do exame de fundo de olho (basal), após 30 (cortisol resposta) e 60 (cortisol recuperação) minutos do término do exame. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e foi registrado no *Australian and New Zeland Clinical Trials*. O Teste de Kolmogorov-Smirnov e o Teste t-student mostraram que os grupos são comparáveis. Para análise das variáveis de desfecho, utilizou-se a Análise de Variância com Medidas Repetidas (RM-ANOVA). Após testar a homogeneidade das variáveis (teste de Levene), foi avaliado o pressuposto da esfericidade das matrizes de variância (teste de Mauchly). Assumindo-se a esfericidade, adotaram-se a análise multivariada, com valor de épsilon < 0,75, e a estatística de Wilk´s Lambda. Para valores de épsilon > 0,75, adotaram-se a análise univariada e a estatística de Hunh-Feldt (HF) ou Greenhouse-Geisser. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado ou Teste exato Fisher. O efeito do leite humano no alívio da dor, decorrente do exame de fundo de olho, não diferiu estatisticamente da sacarose 25%, ao avaliarmos a duração da presença de fronte saliente [*Wilk's Lamba*=0,918, F=0,960, *p*=0,241], do sulco nasolabial [*Wilk's Lambda*=0,883; F=1,43; *p*=0,241] e do choro [*Wilk's Lambda*=0,964; F=3,44; *p*=0,656], e o escore médio do NFCS adaptado ao considerarmos essas duas ações da mímica facial [*Wilk's Lambda*=0,924; F=0,884; *p*=0,481], a FC [*Wilk's Lambda*=0,977; F=3,44; *p*=0,792] e a concentração de cortisol salivar [Wilk's Lambda=0,978; F=2,45; *p*=0,612]. A comparação intrasujeitos mostrou diferença significativa nos períodos de coleta dos dados, com aumento nos escores do NFCS, na duração da fronte saliente e do sulco nasolabial, durante o exame do fundo de olho direito e esquerdo, como também no aumento do choro, durante o procedimento doloroso, em comparação com os períodos basal, recuperação inicial e tardia. A concentração do cortisol salivar aumentou significativamente aos 30 e 60 minutos após o procedimento, em comparação com os valores do cortisol basal; não houve diferença entre o cortisol resposta (30 minutos) e recuperação (60 minutos). A duração do sulco nasolabial, do choro e os escores do NFCS no basal não diferiram significativamente dos valores encontrados na recuperação inicial e tardia. Na FC, houve diferença no basal em relação à recuperação imediata, e na duração da fronte saliente houve diferença nas duas recuperações. Concluímos que o efeito do leite humano, na redução das respostas biocomportamentais de dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de

olho para diagnóstico da retinopatia da prematuridade, não é superior ao efeito obtido com a sacarose 25%, rejeitando-se a hipótese alternativa.

Palavras-chave: Dor, Prematuro, Retinopatia da Prematuridade, Leite Humano, Sacarose, Enfermagem Neonatal.

ABSTRACT

RIBEIRO, L. M. **Human milk and 25% sucrose for pain relief in premature newborns submitted to the ocular fundus examination:** randomized clinical trial. 2012. 139 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

The general aim of this study was to investigate the effect of human milk on reducing biobehavioral pain responses in PN's undergoing the ocular fundus examination for the early diagnosis of retinopathy of prematurity, compared with 25% sucrose. This is a randomized clinical trial conducted in the neonatal unit of a university hospital of Ribeirão Preto-SP, with 48 premature newborns randomly distributed into two groups: human milk and sucrose, orally administered 2 minutes before the painful procedure. The variables investigated were the facial movements of the NFCS pain scale, crying, heart rate (HR) and salivary cortisol levels. Data collection was conducted in five periods for the facial movements and NFCS: baseline (05 minutes), right eye and left eye, immediate recovery (05 minutes after the procedure) and delayed recovery (05 minutes after immediate recovery); and in four periods for heart rate and crying: baseline (05 minutes), procedure, immediate and delayed recovery. Salivary cortisol was collected before the start of the fundus examination (baseline), and at 30 minutes (cortisol response) and 60 minutes (cortisol recovery) after the end of the examination. The project was approved by the Research Ethics Committee and was registered in the Australian and New Zealand Clinical Trials. The Kolmogorov-Smirnov test and Student's t-test showed that the groups were comparable. For the analysis of the outcome variables, the Analysis of Variance with Repeated Measures (RM-ANOVA) was used. After testing the homogeneity of the variables (Levene's test) the assumption of sphericity of the variance matrices was evaluated (Mauchly's test). Assuming sphericity, multivariate analysis was adopted, with a < 0.75 value of epsilon and Wilk's Lambda statistic. For values of epsilon > 0.75, univariate analysis and the Hunh-Feldt (HF) or Greenhouse-Geisser statistic were adopted. For the categorical variables, the chi-square test or Fisher exact test was used. The effect of human milk on pain relief, arising from the ocular fundus examination, did not differ statistically from 25% sucrose, when the duration of the presence of brow lowering [*Wilk's Lambda*=0.918; F=0.960; *p*=0.241], of deepening of the naso-labial furrow [*Wilk's Lambda*=0.883; F=1.43; *p*=0.241] and of crying [*Wilk's Lambda*=0.964; F=3.44; *p*=0.656] were evaluated, as well as the mean score of the NFCS adapted to consider these two facial movement actions [*Wilk's Lambda*=0.924; F=0.884; *p*=0.481], the HR [*Wilk's Lambda*=0.977; F=3.44; *p*=0.792] and the salivary cortisol concentration [*Wilk's Lambda*=0.978; F=2.45; *p*=0.612]. The intra-subject comparison showed a significant difference in the data collection periods, with an increase in the NFCS scores, in the duration of brow lowering and naso-labial furrow deepening, during the examination fundus of the right and left eyes, as well as increased crying during the painful procedure, compared with the baseline period, immediate and delayed recovery. The concentration of salivary cortisol increased significantly at 30 and 60 minutes after the procedure, compared with the baseline cortisol values; there was no difference between cortisol response (30 minutes) and recovery (60 minutes). The duration of naso-labial furrow deepening, of crying and the NFCS scores at the baseline did not differ significantly from the values found in the immediate and delayed recovery. In the HR, there was no difference between the baseline and the immediate recovery, and in the duration of brow lowering there was no difference in the two recoveries. We conclude that the effect of human milk, on the reduction of biobehavioral responses to pain in preterm infants undergoing the ocular fundus

examination for the diagnosis of retinopathy of prematurity, is not greater than the effect obtained with 25% sucrose, rejecting the alternative hypothesis.

Keywords: Pain, Premature, Retinopathy of Prematurity, Human Milk, Sucrose, Neonatal Nursing.

RESUMEN

RIBEIRO, L. M. **La leche humana y la sacarosa 25% en el alivio del dolor en prematuros sometidos al examen de fondo de ojo:** ensayo clínico aleatorio. 2012. 139 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

El objetivo general de este estudio fue investigar el efecto de la leche humana en la reducción de respuestas biocomportamentales de dolor en RNPTs sometidos al examen de fondo de ojo para diagnóstico precoz de retinopatía en la prematuridad, en comparación con la sacarosa 25%. Se trata de un ensayo clínico aleatorio, realizado en la unidad neonatal de un hospital universitario de Ribeirao Preto-SP, con 48 prematuros distribuidos aleatoriamente en dos grupos: leche humana y sacarosa, administrados por vía oral 2 minutos antes del procedimiento doloroso. Las variables dimensionadas fueron mímica facial de la escala de dolor NFCS, llanto, frecuencia cardíaca y cortisol salivar. La recolección de datos fue realizada en cinco períodos para la mímica facial y el NFCS: basal (05 minutos), ojo derecho y ojo izquierdo, recuperación inmediata (05 minutos después el procedimiento) y recuperación tardía (05 minutos después la recuperación inmediata); cuatro períodos para la frecuencia cardíaca y el llanto: basal (05 minutos), procedimiento, recuperación inmediata y tardía. El cortisol salivar fue recolectado antes del inicio del examen de fondo de ojo (basal), después 30 (cortisol respuesta) y 60 (cortisol recuperación) minutos del término del examen. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución y fue registrado en el *Australian and New Zeland Clinical Trials*. La Prueba de Kolmogorov-Smirnov y la Prueba t-student mostraron que los grupos son comparables. Para el análisis de las variables de resultado, se utilizó el Análisis de Variancia con Medidas Repetidas (RM-ANOVA). Después de comprobar la homogeneidad de las variables (prueba de Levene), fue evaluado el supuesto de la esfericidad de las matrices de variancia (prueba de Mauchly). Suponiendo la esfericidad, se adoptaron el análisis multivariado, con valor de épsilon < 0,75, y la estadística de Wilk´s Lambda. Para valores de épsilon > 0,75, se adoptaron el análisis univariado y la estadística de Hunh-Feldt (HF) o Greenhouse-Geisser. Para las variables categóricas, fue utilizada la prueba Chi-cuadrado o la Prueba Exacta de Fisher. El efecto de la leche humana en el alivio del dolor, proveniente del examen de fondo de ojo, no fue estadísticamente diferente de la sacarosa 25%, al evaluar la duración de la presencia de frente sobresaliente [*Wilk's Lamba*=0,918, F=0,960, *p*=0,241], del surco nasolabial [*Wilk's Lambda*=0,883; F=1,43; *p*=0,241] y del llanto [*Wilk's Lambda*=0,964; F=3,44; *p*=0,656], y el puntaje promedio del NFCS adaptado al considerar esas dos acciones de la mímica facial [*Wilk's Lambda*=0,924; F=0,884; *p*=0,481], la FC [*Wilk's Lambda*=0,977; F=3,44; *p*=0,792] y la concentración de cortisol salivar [Wilk's Lambda=0,978; F=2,45; *p*=0,612]. La comparación entre sujetos mostró diferencia significativa en los períodos de recolección de los datos, con aumento en los puntajes del NFCS, en la duración de la frente sobresaliente y del surco nasolabial, durante el examen del fondo de ojo derecho y izquierdo, como también en el aumento del llanto, durante el procedimiento doloroso, en comparación con los períodos basal, recuperación inicial y tardía. La concentración del cortisol salivar aumentó significativamente a los 30 y 60 minutos después del procedimiento, en comparación con los valores del cortisol basal; no hubo diferencia entre el cortisol respuesta (30 minutos) y recuperación (60 minutos). La duración del surco nasolabial, del llanto y los puntajes del NFCS en el basal no fueron significativamente diferentes de los valores encontrados en la recuperación inicial y tardía. En la FC, hubo diferencia en el basal en relación a la recuperación inmediata, y en la duración de la frente sobresaliente hubo diferencia en las dos

recuperaciones. Concluimos que el efecto de la leche humana, en la reducción de las respuestas biocomportamentales de dolor en prematuros sometidos al examen de fondo de ojo para diagnóstico de la retinopatía de la prematuridad, no es superior al efecto obtenido con la sacarosa 25%, rechazándose la hipótesis alternativa.

Palabras clave: Dolor, Prematuro, Retinopatía de la Prematuridad, Leche Humana, Sacarosa, Enfermería Neonatal.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Duração, em segundos, da ocorrência de fronte saliente, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 85

Gráfico 2 - Duração, em segundos, da ocorrência do sulco nasolabial, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 86

Gráfico 3 - Distribuição dos valores medianos, amplitudes semiquartílicas, mínimos e máximos do escore do NFCS em cada período de coleta de dados, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 87

Gráfico 4 - Duração média do choro, em segundos, e respectivos desvios-padrão, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 89

Gráfico 5 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da FC (bpm) dos RNPTs, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 91

Gráfico 6 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do nível de cortisol salivar neonatal (nmol/L) dos RNPTs, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Retina com quadrantes em diferentes estágios de gravidade da ROP..... 38
Figura 2 - Material para mensuração da FC neonatal..... 66
Figura 3 - Material para a coleta do cortisol salivar..... 68
Figura 4 - Organograma de coleta de dados..... 72
Figura 5 - Fluxo dos participantes do estudo, segundo recrutamento, randomização e análise dos dados, Ribeirão Preto, 2012..... 78

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Definições das ações faciais conforme o NFCS..... 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos RNPT segundo dados de nascimento e os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 79

Tabela 2 - Tabela 2 – Distribuição dos prematuros em relação ao tipo e técnica de alimentação e uso de oxigenoterapia e terapia intravenosa, no dia da coleta do exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 81

Tabela 3 - Caracterização das mães dos prematuros, segundo variáveis sociodemográficas, de acordo com os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 82

Tabela 4 - Estatística descritiva referente ao número de exames do fundo de olho realizados pelos RNPTs, antes da coleta de dados, e duração do exame atual em segundos (s), de acordo com os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 83

Tabela 5 - Duração em segundos (s) e porcentagem média (%) de tempo da fronte saliente dos RNPTs durante o procedimento de coleta de dados, segundo os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012..... 84

Tabela 6 - Duração em segundos (s) e porcentagem média (%) de tempo do sulco nasolabial dos RNPTs durante o procedimento de coleta de dados, segundo os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012..... 86

Tabela 7 - Duração média do choro, em segundos, e respectivos desvios-padrão, valores mínimo e máximo dos RNPTs durante os períodos de coleta de dados, de acordo com os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012.... 89

Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão, valores mínimos e máximos da frequência cardíaca (bpm) dos RNPTs nos períodos da coleta, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 90

Tabela 9 - Valores mínimos, máximos, médios e respectivos desvios-padrão do nível de cortisol salivar (nmol/L) dos RNPTs, nos três períodos da coleta. Ribeirão Preto-SP, 2012..... 92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANZCTR	*Australian and New Zealand Clinical Trials Registry*
CKK	Colecistoquinina
CONSORT	Consolidated Standars of Reporting Trials
CPAP	*Continuous positive airway pressure /* Pressão positive continua nas vias áreas
CRIES	*Crying, Requires for saturation above 95%, Increased vital signs, Expression and Sleplessness* / Choro, Necessidade para saturação de oxigênio acima de 95%, Aumento dos sinais vitais, Expressão facial e Estado de alerta.
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
g	Grama
GS	Grupo Sacarose
GLH	Grupo Leite humano
GPECCA	Grupo de Pesquisa em Enfermagem no Cuidado a Criança e ao Adolescente
HCFMRP/USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IC	Intervalo de Confiança
ICMJE	*International Committee of Medical Journal Editors* / Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Plataform*
IHAC	Iniciativa Hospital Amigo da Criança
Leq	Energia equivalente do nível de pressão
mcg/Dl	microgramas por decilitro
mL	mililitro
mL/kg	mililitro por quilo
NIDCAP	*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*/ Programa de Avaliação e Cuidado Desenvolvimental Individualizado ao Neonato.

NFCS	*Neonatal Facial Coding System* / Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal
nmol/L	nanomol por litro
NIPS	*Neonatal Infant Pain Scale* / Escala de Dor Neonatal
NIRS	Near-InfraRed Spectroscopy / Espectroscopia infravermelha
NSQ	Núcleo supraquiasmático
PB	Período Basal
PIPP	*Premature Infant Pain Profile* / Perfil de Dor do Prematuro
POD	Procedimento Olho Direito
POE	Procedimento Olho Esquerdo
PR	Procedimento
RI	Recuperação imediata
RT	Recuperação tardia
RNPT	Recém-Nascido Pré-Termo
ROP	Retinopatia da Prematuridade
$SatO_2$	Saturação de Oxigênio
SNAP II	*Score for Neonatal Acute Physiology II*
SNN	Sucção Não-Nutritiva
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UCIN	Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	24
1	**INTRODUÇÃO**	27
1.1	**Princípios Éticos no Cuidado a dor Neonatal e sua Interface com a Humanização**	28
1.2	**Avaliação da Dor no Recém-Nascido**	32
1.3	**Retinopatia da Prematuridade**	37
1.4	**Dor no Exame de Fundo de Olho para Diagnóstico da ROP**	41
1.5	**Evidências da Sacarose na Dor Neonatal**	43
1.6	**Evidências do Leite Materno na Dor neonatal**	47
1.7	**Justificativa do Estudo**	51
2	**HIPÓTESE DO ESTUDO..**	53
3	**OBJETIVOS**	55
3.1	**Objetivo Geral**	56
3.2	**Objetivos Específicos**	56
4	**MÉTODOS**	57
4.1	**Desenho do Estudo**	58
4.2	**Local do Estudo e Recrutamento.**	58
4.3	**População e Amostra**	59
4.3.1	*Critérios de Inclusão*	59
4.3.2	*Critérios de Exclusão*	60
4.3.3	*Tamanho da Amostra*	60
4.3.4	*Randomização e Cegamento*	60
4.4	**Variáveis Independentes**	61
4.4.1	*Leite Humano*	61
4.4.2	*Sacarose*	61
4.5	**Variáveis de Desfecho**	62
4.5.1	*Indicadores Comportamentais*	62
4.5.1.1	Mimica facial	62
4.5.1.2	Choro	64
4.5.2	*Indicadores Fisiológicos*	65
4.5.2.1	Frequência cardíaca	65
4.5.2.2	Cortisol salivar	66
4.6	**Estudo Piloto**	68
4.7	**Coleta de Dados**	69
4.7.1	*Recursos Materiais*	69
4.7.2	*Recursos Humanos*	70
4.7.3	*Procedimento de Coleta de Dados*	70
4.8	**Codificação das Imagens**	73

4.8.1 Preparação dos Vídeos 73
4.8.2 Treinamento dos Codificadores 73
4.8.3 Confiabilidade Inter-Observador 73
4.8.4 Análise dos Dados 74
4.9 Aspectos Éticos 75
4.10 Registro do Estudo 75

5 RESULTADOS 76
5.1 Caracterização dos Sujeitos da Amostra 77
5.2 Dados Relativos ao Procedimento Doloroso 83
5.3 Reatividade dos Prematuros ao Exame de Fundo de Olho 84
5.3.1 Indicadores Comportamentais 84
5.3.1.1 Mímica facial 84
5.3.1.2 Choro 88
5.3.2 Indicadores Fisiológicos 90
5.3.2.1 Frequência cardíaca 90
5.3.2.2 Cortisol salivar 91

6 DISCUSSÃO 94

7 CONCLUSÃO 113

REFERÊNCIAS 116

APÊNDICES 131

ANEXO 138

APRESENTAÇÃO

Com a possibilidade de dedicação exclusiva à pesquisa em decorrência do recebimento de bolsa de demanda social do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública, em 2009, tive a oportunidade de me envolver mais em estudos na temática da dor do recém-nascido, sob a orientação da Profa. Dra. Carmen Gracinda Silvan Scochi, em parceria com a pesquisadora canadense Profa. Dra. Fay Warnock. Nesse contexto, senti-me motivada em redirecionar meu projeto de tese, dando continuidade às pesquisas em desenvolvimento no Grupo de Pesquisa Enfermagem no Cuidado à Criança e ao Adolescente (GPECCA) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP).

A minha trajetória profissional iniciou-se em 2006 quando fui aprovada em processo seletivo para professor temporário junto à Escola de Enfermagem de Natal da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), para atuar na disciplina Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Nessa disciplina, acompanhava os alunos do ensino médio em práticas supervisionadas desenvolvidas em um hospital de referência no Estado, em setores de clínica cirúrgica e clínica médica.

Em 2007, após a conclusão do mestrado, trabalhei em um hospital pediátrico que possuía serviços em urgência infantil, clínica médica pediátrica e realizava procedimentos cirúrgicos urológicos. Nesse mesmo ano, comecei a lecionar na Faculdade de Ciências, Cultura e Extensão do Rio Grande do Norte (FACEX), na disciplina Enfermagem na Atenção aos Riscos e Agravos à Saúde da Criança e do Adolescente, em nível de graduação. As aulas práticas foram desenvolvidas em Pronto- Socorro infantil e na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica. No ano de 2008, fui selecionada pela Fundação de Pesquisa e Cultura (FUNPEC) da UFRN para compor a equipe de enfermeiras da unidade de terapia intensiva neonatal da maternidade-escola. Nessa instituição hospitalar observei que a glicose 25% era administrada aos bebês, muitas vezes com a intenção de acalmá-los durante o choro. Apesar de, na época, eu não ter o embasamento científico necessário para transformar tal prática, inquietava-me com o uso indiscriminado dessa administração de glicose.

A maior compreensão das questões relativas à avaliação e ao manejo da dor do recém-nascido foi propiciada pelas leituras e discussões feitas durante as reuniões do GPECCA, em especial do subgrupo Enfermagem Neonatal. A inserção nesse grupo de pesquisa possibilitou-me colaborar na coleta de dados da tese de doutorado de Thaíla Corrêa Castral, bem como participar da autoria de trabalhos na temática da dor neonatal.

A opção pelo estudo da dor aguda, decorrente do exame de fundo de olho, tem sua relevância pelo fato de ser um procedimento realizado em prematuros para diagnóstico

precoce da retinopatia da prematuridade e que raramente se utiliza de medidas não farmacológicas no alívio da dor nos serviços neonatais brasileiros. Atendendo às lacunas do conhecimento e das práticas assistenciais, pesquisadores do GPECCA têm desenvolvido pesquisas experimentais comprovando a eficácia de intervenções mais naturais com a participação das mães, como o aleitamento materno e contato pele a pele. Daí a opção no presente estudo em investigar o efeito do leite materno em comparação com o uso da sacarose em prematuros, durante exame de fundo de olho.

Cabe assinalar a oportunidade de discutir o meu projeto com a pesquisadora canadense Profa. Dra. Fay Warnock da University of British Columbia, Vancouver - CA, por intermédio de intercâmbio a distância e presencial quando de sua vinda à EERP-USP, em projeto visitante do exterior sob a responsabilidade de minha orientadora, viabilizando o aprimoramento do delineamento desta tese.

O presente trabalho está disposto da seguinte forma: na introdução, constam a construção do objeto de pesquisa a partir dos princípios éticos no cuidado à dor neonatal e sua interface com a humanização, avaliação da dor no recém-nascido, a retinopatia da prematuridade, dor no exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP, evidências da sacarose na dor neonatal, evidências do leite materno na dor neonatal e a justificativa do estudo; hipótese do estudo; objetivos; nos métodos, constam o desenho do estudo, local do estudo e recrutamento, população e amostra, assim como os critérios de inclusão e exclusão, randomização dos sujeitos, variáveis, procedimento de coleta de dados, codificação das imagens, análise estatística, aspectos éticos e registro do ensaio clínico. Nos resultados, apresentamos dados relativos à caracterização da amostra dos grupos de alocação, dados relativos à exposição dos prematuros aos procedimentos dolorosos e as evidências encontradas sobre o efeito do leite materno no alívio da dor decorrente do exame de fundo de olho, em comparação com a sacarose. Finalmente, apresentamos a discussão, conclusão, referências, apêndices e anexos.

A construção de todas as etapas desta tese foi baseada no enunciado CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) que tem como objetivo evitar falhas nos ensaios clínicos randomizados, considerado padrão-ouro para fornecer evidências sobre a eficácia relativa às intervenções. As informações mais detalhadas podem ser obtidas através do endereço eletrônico: www.consort-statement.org.

1 INTRODUÇÃO*

*Esta tese está revisada de acordo com a Ortografia da Língua Portuguesa (1990), em vigor a partir de 1º de janeiro de 2009, no Brasil.

1.1 Princípios Éticos no Cuidado à Dor Neonatal e sua Interface com a Humanização

Com o avanço do conhecimento e o desenvolvimento tecnológico, observamos o emprego crescente de tratamentos invasivos e cuidados médicos e de enfermagem para manter a vida do recém-nascido gravemente enfermo. Se, por um lado, tais tratamentos mantêm os bebês vivos, por outro lado ocasionam, muitas vezes, dor e sofrimento (BRASIL, 2011a). Os profissionais de saúde exercem um papel importante na observação e implementação de intervenções que minimizem esses riscos, visto que podem contribuir para a construção de evidências científicas, uma vez que estão em contato direto com o neonato, acompanhando sua evolução clínica.

As transformações ocorridas no processo de cuidar em neonatologia têm proporcionado ao recém-nascido pré-termo (RNPT) aumento da sobrevida, pelo incremento de equipamentos diagnósticos e terapêuticos na prática clínica e diminuído os índices de mortalidade infantil no Brasil. De acordo com Gaíva e Scochi (2004), essas mudanças atingiram também a finalidade do trabalho nas unidades neonatais, que não se dá só na perspectiva da sua racionalidade e na recuperação do corpo anatomofisiológico do RNPT, mas passa a preocupar-se com a família e qualidade de vida.

Na prática, os serviços mostram um discurso que sinaliza para a inserção da família no cuidado neonatal, mas a efetivação da assistência é dificultada pela escassez de recursos, filosofia de trabalho implantada, falta de sensibilização e instrumentalização dos profissionais de saúde para dar conta das novas necessidades que se colocam no processo de trabalho, bem como a ausência de reflexões críticas acerca dos paradigmas que têm embasado a atenção à saúde, na perspectiva da transformação (GAÍVA; SCOCHI, 2004).

Araújo e Rodrigues (2010) acrescentam, ainda, que o momento do manuseio é determinado pela rotina da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), e os procedimentos são realizados de forma mecânica e técnica, não respeitando, muitas vezes, as necessidades de conforto, sono e repouso deste ser em processo de crescimento e desenvolvimento. Além da rotina intensiva de cuidado a este pequenino ser, ainda se privilegia o manejo do aparato tecnológico em detrimento do cuidado humanizado, e a privação de cuidados parentais é notória neste ambiente.

A assistência neonatal deve valorizar um cuidado centrado na família, com a participação dos pais na tomada de decisão na assistência com o bebê. Ressaltam-se ainda, aspectos éticos decorrentes do exercício da função dos profissionais de saúde, na qual não causar dano ou evitar o mal é princípio ético inerente a todas as profissões na área da saúde.

A ética leva o indivíduo à reflexão fundamentada em princípios que norteiam suas condutas e tomada de decisão. O objeto da ética é constituído de atos conscientes e voluntários dos indivíduos, os quais podem repercutir e trazer consequências a outros indivíduos. Assim, o enfermeiro, ao pensar sua prática de cuidar, pode ponderar o valor das suas ações em relação ao outro e a si mesmo. É importante ressaltar que o modo como ele processa os meios e recursos resulta na obtenção de objetivos que são alcançáveis de forma ética ou não ética, quando se aproxima ou se distancia do paciente como pessoa. Ainda, é desejável que o enfermeiro não se fixe somente no fazer, desvinculando-se da esfera ética, humana e social (FREITAS; FERNANDES, 2006).

Oguisso e Schmidt (1999) e Massarollo, Saccardo e Zoboli (2007) aludem que o processo de cuidar do enfermeiro deve ser guiado pelos princípios éticos mais comuns que são:

- **Beneficência**: ou benevolência, princípio ético de fazer o bem e evitar o mal para o sujeito ou para a sociedade. Isto significa reduzir os riscos maléficos, ou que possam lhes causar danos físicos ou psicológicos.
- **Não maleficência**: o enfermeiro precisaria preocupar-se com a maneira de distribuir esses benefícios ou recursos entre seus pacientes. Seria o princípio de não causar mal ou dano aos pacientes.
- **Fidelidade:** princípio de criar confiança entre o profissional e o paciente.
- **Justiça:** isto significa que as pessoas que têm necessidades de saúde iguais devem receber igual quantidade de serviços e recursos. E as pessoas com necessidades maiores que outras devem receber mais serviços que outros, de acordo com a correspondente necessidade.
- **Veracidade:** princípio ético de dizer sempre a verdade, não mentir e nem enganar pacientes.
- **Confidencialidade**: principio ético de salvaguardar a informação de caráter pessoal obtida durante o exercício de sua função como enfermeiro e manter o cunho do segredo profissional dessa informação.
- **Autonomia**: preceitua liberdade individual a cada um de determinar suas próprias ações, de acordo com sua escolha. A privacidade é um princípio derivado da autonomia, tendo em vista que cabe à pessoa autônoma decidir a quem e como deseja expor seu corpo para procedimentos médicos diagnóstico-assistenciais ou informações a respeito de suas condições de saúde.

Segundo Gaíva (2006), nas unidades neonatais, devemos buscar ao máximo o envolvimento dos pais, oferecendo-lhes todas as informações disponíveis para prepará-los para a tomada de decisão. A própria equipe deve estar preparada, ser sensível ao diálogo e ter claro que, em determinados momentos, não há opinião de consenso, mas que ele deve ser buscado, independentemente do tempo e dos esforços.

Mas o que constatamos na prática profissional em unidades neonatais é que a família somente é consultada em alguns momentos em detrimento da gravidade da situação ou mesmo em eventos específicos, de acordo com o interesse da equipe de saúde. O que acarreta para a família sentimentos de frustração por não participar da tomada de decisão e ainda fere o princípio da autonomia, desarticulando-se da política nacional de humanização focada na participação da família e uma atenção à saúde direcionada para a promoção da saúde, na qual o empoderamento é processo inerente a esse cuidado.

Os princípios éticos devem guiar a conduta dos profissionais da saúde na prática clínica em neonatologia, não só porque se inserem na política nacional, mas porque fazem parte da sua vocação, do desejo e do juramento em prestar uma assistência de qualidade ao ser humano. Para tal, é exigido do profissional um descortinar de novas práticas, um novo olhar para o ser individual, de acordo com as suas necessidades e não somente a cura de determinada doença. O cuidado ao recém-nascido vai muito mais além que a aplicação de aparatos tecnológicos, medicação de última geração e a apreensão de novas habilidades. Este cuidado transcende o *fazer* e necessita de uma visão ética e social, à medida que lida com a intersecção de sujeitos, todos ligados em um mesmo conjunto que é a família, o recém-nascido e o profissional da saúde e que uma visão curativa não dá conta de responder a todas as esfericidades que um cuidado de qualidade exige.

Em se tratando especificamente da dor neonatal, são necessárias uma ampliação de conhecimentos científicos pela equipe de saúde e a abertura no seu campo profissional para a inserção de evidências científicas. A dor se faz presente no cotidiano da assistência ao bebê de risco, embora na maioria das vezes ela seja ignorada ou encarada sem a atenção devida e, apesar de existirem tecnologias para a prevenção e tratamento, nem sempre elas são empregadas na assistência a esses bebês (GAÍVA, 2006).

Christoffel et al. (2009) acrescentam que a identificação da dor em recém-nascidos pelos profissionais de enfermagem é uma das grandes preocupações para prestar uma assistência de qualidade. Torna-se fundamental que a dor do recém-nascido seja identificada, avaliada e tratada, já que os profissionais de enfermagem procuram maximizar

benefícios e minimizar danos ou prejuízo, durante os cuidados realizados. Estudo realizado com o objetivo de analisar a perspectiva ética utilizada pela equipe de enfermagem em sua prática, as autoras constataram que os profissionais se preocupavam em não causar dano à criança, buscavam amenizar-lhe a dor, evitando situações de risco e procurando cuidar dela da melhor maneira possível. Os profissionais de enfermagem demonstraram respeito às alterações apresentadas pelo neonato diante de eventos dolorosos e reconheceram situações como punção venosa e punção de calcâneo, bem como medidas não farmacológicas no alívio da dor.

Na literatura, há evidências científicas da minimização do desconforto do recém-nascido durante procedimentos dolorosos. Em relação a dores mais intensas e prolongadas, são indicados o uso de analgésicos, os anti-inflamatórios e os sedativos usados rotineiramente como protocolo de cuidado nas unidades neonatais (NASCIMENTO et al., 2011). Para procedimentos menores (punção arterial, venosa, glicemia capilar, aspiração, entre outras), são apontadas medidas não farmacológicas, como posicionamento, contenção, terapias de relaxamento, música, amamentação, leite materno, contato pele a pele, sucção não nutritiva, soluções adocicadas como glicose e sacarose que se constituem em intervenções que têm proporcionado ao bebê alívio da dor e a participação materna no cuidado (CIGNACCO et al., 2007; PILLAI et al., 2011).

As intervenções não farmacológicas têm sido recomendadas para o alívio e manejo da dor, durante procedimentos relacionados à dor aguda. Possuem eficácia comprovada e apresentam baixo risco para os bebês, assim como baixo custo operacional no que se refere aos cuidados intensivos (BRASIL, 2011a).

As intervenções que promovem a participação ativa da mãe se justificam não só pelo benefício ao prematuro, mas pelo aumento do vínculo afetivo entre mãe e filho. Para Araújo e Rodrigues (2010), a mãe, na maioria das vezes, passa a ser mera expectadora dos cuidados especializados prestados pela equipe de saúde, tendo como pano de fundo um cenário composto de aparelhos, fios, estimulação sonora incessante e os profissionais da equipe de saúde executando procedimentos invasivos. A contemplação materna dessa rotina aterrorizadora somada à precisão do cuidado das enfermeiras com seu filho traduzem a dimensão de sua incapacidade de auxiliá-lo.

Essas intervenções estão articuladas a uma filosofia de cuidado embasada pelas premissas das políticas do Ministério da Saúde, na qual o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento preconiza que os serviços de saúde são responsáveis pela garantia dos direitos das gestantes e dos recém-nascidos de forma humanizada e segura (BRASIL, 2002).

E o Programa Nacional de Humanização da Assistência Hospitalar tem como proposta intensificar as relações entre os profissionais, usuários e hospital, para a melhoria da qualidade dos serviços prestados (BRASIL, 2001).

A humanização do cuidado implica na valorização dos diferentes sujeitos envolvidos no processo de produção de saúde, no fomento e na autonomia desses sujeitos, na corresponsabilidade entre eles, no estabelecimento de vínculos solidários e na participação coletiva no processo de gestão. A atenção com qualidade e humanizada depende da provisão dos recursos necessários, da organização de rotinas com procedimentos comprovadamente benéficos, evitando-se intervenções desnecessárias, e do estabelecimento de relações baseadas em princípios éticos (BRASIL, 2005).

Tais princípios precisam estar presentes na filosofia de trabalho dos profissionais de saúde, não somente por guiar as condutas e decisões, mas para aprimorar a qualidade da assistência aos bebês e permitir à família uma coparticipação no atendimento ao neonato. A dor, apesar de estar presente nas rotinas das unidades neonatais, não deve ser negligenciada, pelo contrário, precisa ser avaliada pelos profissionais de saúde, e as intervenções que auxiliem na sua minimização devem ser implementadas.

1.2 Avaliação da Dor no Recém-Nascido

Durante muito tempo acreditava-se que o recém-nascido era incapaz de sentir dor pela sua imaturidade neurológica, diminuindo, assim, sua sensibilidade à dor (ANAND et al., 1987; MEDEIROS; MADEIRA, 2006). Porém, na década de 80 do século XX, houve um aumento de evidências que vêm corroborando para a compreensão de que elementos neuroanatômicos e neuroendócrinos fundamentais à percepção do estímulo doloroso estão presentes no neonato ao nascimento (ANAND et al., 1987; FITZGERALD, 2005). A dor é uma experiência subjetiva e a incapacidade de se comunicar verbalmente não nega a possibilidade de que um indivíduo está sentindo dor e, portanto, um tratamento adequado deve ser dado para o seu alívio (IASP, 2011). Sendo uma experiência emocional, a sua ocorrência depende da percepção consciente do estímulo e da sua interpretação subjetiva levando à atividade cortical. Deste modo, a certeza absoluta da existência de dor requer que esta seja comunicada, de forma verbal ou não verbal, pelo sujeito que a sente. Contudo, estes critérios da existência de dor excluem situações complexas como a dor em indivíduos não

conscientes, a dor neonatal ou a dor do animal de laboratório (GONÇALVES; REBELO; TAVARES, 2010).

Guimarães (1999) acrescenta que mais do que uma experiência pessoal, complexa, multidimensional, mediada por vários componentes sensoriais, afetivos, cognitivos, sociais e comportamentais, a dor é desencadeada ou percebida a partir de uma agressão infligida ao organismo.

O sucesso no avanço no manejo da dor em recém-nascidos depende do aprimoramento em busca do conhecimento e da compreensão dos mecanismos neurobiológicos fundamentais que regem o desenvolvimento do sistema nervoso somatossensorial e a sua resposta a estímulos potencialmente dolorosos (BEGGS; FITZGERALD, 2007). Em prematuros, detectou-se resposta a estímulos dolorosos por meio do aumento de adrenalina, noradrenalina e cortisol na circulação, ocorrência de reflexos motores e reações faciais (GONÇALVES; REBELO; TAVARES, 2010).

A especificação dos neurônios primários sensorial é a primeira etapa no desenvolvimento das vias somatossensoriais que transmitem estímulos sensoriais da periferia para as áreas superiores do sistema nervoso central (BEGGS; FITGERALD, 2007). Após chegar à medula espinhal, os sinais sensoriais são transmitidos ao cérebro pelo sistema dorsal e sistema espinotalâmico. No sistema dorsal, os sinais trafegam por fibras nervosas de grande calibre, localizadas em sua grande parte nas colunas dorsais da medula espinhal; já no sistema espinotalâmico, os sinais trafegam por fibras com diâmetro menor, situadas nas colunas anterolaterais da medula espinhal. Essas duas vias terminam no tálamo, onde esses sinais são retransmitidos por outro conjunto neuronal para a área somestésica do córtex cerebral, o córtex somestésico (GUYTON; HALL, 2006).

As vias neurais para a dor podem ser traçadas a partir de receptores sensoriais da pele em áreas sensoriais do córtex cerebral de recém-nascidos. A densidade de terminações nervosas nociceptivas na pele do recém-nascido é similar ou maior do que em adultos. Receptores sensoriais cutâneos aparecem na área perioral do feto humano na 7ª semana de gestação e se espalham para o resto do rosto, atingindo as palmas das mãos e as solas dos pés na 11ª semana, as partes do tronco e proximal dos braços e pernas na 15ª semana e em todas as superfícies cutâneas e mucosas na 20ª semana (ANAND, 1987).

A propagação de receptores cutâneos é precedida pelo desenvolvimento das sinapses entre as fibras sensoriais e interneurônios no corno dorsal da medula espinhal, que aparecem pela primeira vez durante a 6ª semana gestacional. Estudos usando métodos de microscopia eletrônica e imunocitoquímicos mostram que o desenvolvimento de vários tipos

de células no corno dorsal (junto com seu arranjo laminar, interconexões sinápticas e vesículas neurotransmissoras específicas) começa antes de 13ª a 14ª semanas de gestação e é completado por volta da 30ª semana (ANAND, 1987).

A partir da constatação da presença de dor em recém-nascidos a termo e pré-termo, houve incremento de estudos relacionados à exposição desses bebês a procedimentos dolorosos, ao desenvolvimento e à validação de escalas de avaliação da dor aguda e à efetividade e eficácia de intervenções para o seu manejo.

O desenvolvimento tecnológico na UTIN e o avanço do conhecimento científico proporcionaram o aumento da sobrevida dos neonatos e progresso no tratamento dos mesmos. Entretanto, a internação em UTIN, necessária durante as primeiras semanas ou meses de vida, aumenta sobremaneira a quantidade de procedimentos invasivos e dolorosos inevitáveis, com a finalidade de diagnóstico ou tratamentos aos quais os recém-nascidos são expostos (CIGNACCO et al., 2008; GASPARDO, 2006).

Agregado a isso existe ainda a dificuldade para reconhecer e avaliar a dor no período neonatal, constituindo um dos maiores obstáculos ao seu tratamento adequado nas UTINs. A falta de conhecimentos acerca de escalas para avaliar a dor por parte dos profissionais de saúde e a indicação para o uso de analgésicos e seus efeitos colaterais nessa faixa etária contribuem para essa realidade (PRESTES et al., 2005). Silva et al. (2009) ressaltam que uma atenção especial à dor e a investigação de meios para minimizá-la e até evitá-la podem ser um mecanismo importante para a melhoria da qualidade de vida do neonato em UTIN.

Scochi et al. (2006), em estudo descritivo qualitativo realizado em Ribeirão Preto – SP, descreveram como os profissionais de enfermagem compreendem a questão da dor, sua avaliação e manejo no recém-nascido submetido ao cuidado intensivo. A coleta de dados foi realizada com 17 participantes, sendo três enfermeiros, dois residentes de enfermagem, dois técnicos de enfermagem e dez auxiliares de enfermagem. O estudo concluiu que a equipe de enfermagem demonstrou conhecimento sobre as alterações manifestadas pelo neonato diante de situações dolorosas e identificou procedimentos dolorosos e intervenções farmacológicas ou não farmacológicas para diminuir a dor. Porém, em relação aos instrumentos para avaliação da dor, os entrevistados demonstraram dúvidas acerca do correto diagnóstico de dor decorrentes da falta de conhecimento sobre as diferenças entre dor e estresse no recém-nascido, o que pode aumentar o risco de subtratamento da dor naqueles neonatos submetidos a inúmeros procedimentos dolorosos.

Segundo Stevens et al. (1996), a avaliação da dor em prematuros é um problema difícil para os profissionais de saúde, pais e pesquisadores. No entanto, essas dificuldades não podem impedir a prestação de cuidados que fornecem às crianças o alívio da dor que elas merecem.

Diversas escalas foram desenvolvidas com o objetivo de identificar e avaliar a dor em neonatos, dentre as quais apresentamos as mais utilizadas. A *Neonatal Infant Pain Scale* / Escala de Dor Neonatal (NIPS) avalia a expressão facial, o choro, a respiração, a posição das pernas, a posição dos braços e o estado de sono e vigília, os quais recebem de 0 a 1 ponto de acordo com a manifestação do neonato, sendo indicativa para dor uma pontuação superior a três (LAWRENCE et al., 1993).

O *Neonatal Facial Coding System* / Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal (NFCS), desenvolvido e validado por Grunau e Craig (1987) e Grunau, Craig e Johnston (1990), avalia oito movimentos faciais: fronte saliente, fenda palpebral estreitada, sulco nasolabial aprofundado, lábios entreabertos, boca estirada (horizontal ou vertical), língua tensa, protusão de língua e tremor de queixo. Para a presença de cada movimento é atribuído um ponto, totalizando oito pontos.

O *Premature Infant Pain Profile* / Perfil de Dor do Prematuro (PIPP) é uma escala de sete itens: idade gestacional em semanas, estado de alerta, frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio ($SatO_2$), testa franzida, olhos espremidos e sulco nasolabial. Cada item, a depender da manifestação, recebe escore variável de zero a três e a intensidade da dor é dimensionada pela somatória dos escores: 0 a 6 – sem dor ou dor leve, 7 a 12 – dor leve a moderada e > 12 – dor moderada a intensa (STEVENS et al., 1996).

A *Crying, Requires for saturation above 95%, Increased vital signs, Expression and Sleplessness* / Choro, Necessidade para saturação de oxigênio acima de 95%, Aumento dos sinais vitais, Expressão facial e Estado de alerta (CRIES) foi utilizada para avaliar a dor pós-operatória no neonato em comparação com o pré-operatório, sendo que cada item recebe escore de zero a dois e considera-se presença de dor se a somatória da pontuação for igual ou maior que cinco (KRECHEL; BILDNER, 1995).

Apesar da existência de instrumentos para avaliação e manejo da dor, ainda há inúmeras unidades neonatais de alta densidade tecnológica, onde os neonatos estão continuamente expostos a uma diversidade de procedimentos dolorosos e estressantes (CARBAJAL et al., 2008; PRESTES et al., 2005; SIMONS et al., 2003).

Simons et al. (2003) observaram 151 neonatos nos primeiros 14 dias de internação na UTIN e cada um deles foi submetido, em média, a 14 procedimentos dolorosos

por dia. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Carbajal et al. (2008), realizado na França com 430 recém-nascidos, constatando que cada neonato sofreu uma média de 115 procedimentos durante os primeiros 14 dias de internação, perfazendo 16 procedimentos por dia. Bueno (2011) acrescenta que a realização de grande parte dos procedimentos terapêuticos e diagnósticos que promovem lesão tecidual e, consequentemente, dor independe da idade gestacional ou do quadro clínico do neonato.

No Brasil, estudo conduzido por Prestes et al. (2005) em quatro UTINs de hospitais universitários paulistas, teve como objetivo verificar a frequência com que são empregados analgésicos para o alívio da dor desencadeada por procedimentos invasivos (punções arteriais, venosas, capilares e lombares, inserção de cateter central, inserção de dreno torácico e intubação traqueal) em recém-nascidos internados e observar o perfil de uso de medicamentos para o alívio da dor. Os autores verificaram que apenas 25% dos 91 recém-nascidos neonatos observados receberam alguma dose de analgésico por via sistêmica e não foi administrada qualquer medicação específica para o alívio da dor aguda, durante os seguintes eventos dolorosos: intubações traqueais e punções arteriais, venosas, capilares e lombares.

No estudo de Prestes et al. (2005), na inserção de dreno de tórax, 100% dos recém-nascidos receberam analgesia específica e, para a passagem de cateteres centrais, apenas 8%. De 17 recém-nascidos submetidos a procedimentos cirúrgicos, somente nove receberam analgésicos no pós-operatório. O medicamento mais utilizado foi o fentanil (93%).

Estimamos que o neonato internado em UTIN seja submetido a aproximadamente 50 a 150 procedimentos potencialmente dolorosos por dia, e que prematuros abaixo de 1.000g são expostos a mais de 500 intervenções dolorosas durante sua internação (GUINSBURG, 1999).

Ozawa et al. (2011) examinaram se a experiência anterior de punções repetidas altera a correlação entre as respostas do córtex pré-frontal, utilizando a espectroscopia infravermelha (*Near-InfraRed Spectroscopy*) e a dor por meio da pontuação do PIPP, em comparação com crianças que não tinham experiência de punção. A amostra foi constituída de 80 bebês com idade gestacional de 37-42 semanas, divididos em três grupos: recém-nascidos a termo sem experiência de procedimentos dolorosos de pele antes da data da coleta de dados (controle, n=30), recém-nascidos a termo com a experiência de procedimentos dolorosos de pele (n=20) e prematuros com experiência de procedimentos dolorosos (n=30). Não foram encontradas diferenças significativas nos escores do PIPP entre os grupos. No grupo controle, houve correlação entre a ativação pré-frontal em ambos os hemisférios com a pontuação da

expressão facial do PIPP (r=0,53 para a área pré-frontal direita e r=0,37 para a área pré-frontal esquerda) e o escore total. Em recém-nascidos a termo com experiência de dor, não houve correlação entre a ativação cortical e a dor clínica. Em prematuros, houve correlação entre a ativação do córtex pré-frontal em ambos os hemisférios com o componente fisiológico do escore do PIPP (r=0,36 para a área pré-frontal direita e r=0,41 para a área pré-frontal esquerda). Os resultados indicam que a atividade cortical em resposta à dor pode variar entre as áreas somatossensorias e o córtex pré-frontal em crianças com histórico de experiências dolorosas. Assim, o número de procedimentos dolorosos, após o nascimento, pode alterar o padrão de processamento da dor posterior cortical em prematuros.

Apesar de não encontrar um padrão bem definido específico de ativação pré-frontal para a dor ou determinar como a atividade pré-frontal para o estímulo doloroso se desenvolve durante a gestação, os achados, segundo os autores, podem ser úteis na avaliação dos efeitos cumulativos da experiência dolorosa na regulação da emoção e do sistema de estresse em neonatos. Portanto, mais estudos com métodos de neuroimagem são necessários para investigar as respostas emocionais e do sistema de estresse em recém-nascidos (OZAWA et al., 2011).

O interesse no presente estudo é com a dor decorrente do exame de fundo de olho a que muitos prematuros são submetidos para diagnóstico precoce da retinopatia da prematuridade (ROP).

1.3 Retinopatia da Prematuridade

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma patologia que acomete alguns RNPTs e consiste no desenvolvimento anormal dos vasos retinianos que se instalam nos primeiros dias de vida e podem evoluir de deficiências visuais leves a cegueira total (PACHI, 2008). A ROP tornou-se uma das maiores causas de cegueira infantil nos países desenvolvidos nas décadas de 1940 e 1950, após a introdução da monitoração de suplemento de oxigênio para prematuros de muito baixo peso (FORTES FILHO et al., 2009; GILBERT, 1997; GILBERT et al., 2005).

Zin et al. (2007) aponta que, na América Latina e no Caribe, cerca de 42.000 neonatos com peso ao nascer menor que 1.500 gramas necessitam de triagem para a ROP e 4.300 necessitam de tratamento a cada ano. Caso não seja tratada, 50% desses bebês ficarão cegos. A incidência de cegueira pela ROP varia entre países, sendo influenciada pelo nível de

cuidado perinatal e pela presença ou não de programas de triagem para o diagnóstico precoce da doença (GILBERT et al., 2005).

A ROP é classificada, de acordo com uma convenção descrita em 1984, pelo Comitê para a Classificação da Retinopatia da Prematuridade. A doença foi descrita em termos de gravidade (estágios 0 a 5), extensão (1 a 12 horas do relógio) e zona (I a III). (REPKA, 2002). A Figura 1 mostra os estágios da ROP.

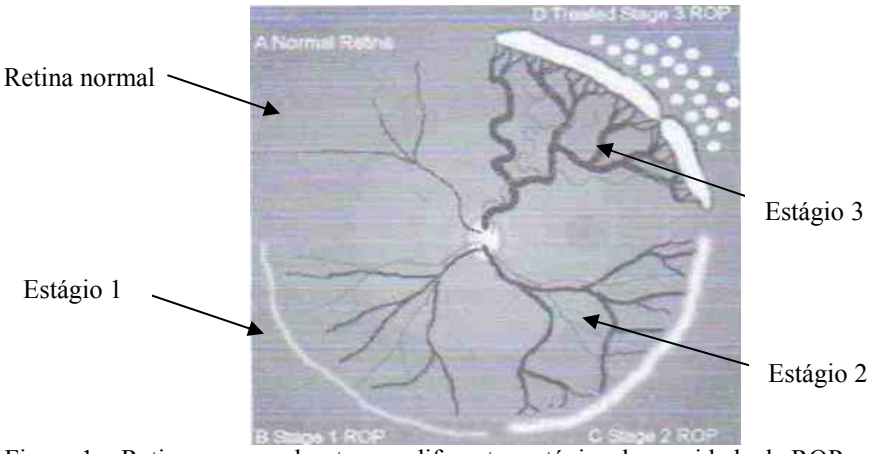


Figura 1 – Retina com quadrantes em diferentes estágios de gravidade da ROP
Fonte: Royal College of Paediatrics and Child Health (2008)

A figura mostra uma visão esquemática posterior da retina. No centro está localizado o disco óptico onde nervos e vasos sanguíneos penetram e saem dos olhos. As linhas escuras são arteríolas e vênulas da retina interna. O quadrante "A" mostra a retina normal. No quadrante "B", o estágio 1 da ROP está presente mostrando uma linha nítida entre a retina vascular e avascular. O estágio 2 é mostrado no quadrante "C" e o estágio 3 no quadrante "D", cujas manchas brancas, além da retinopatia, indicam que o tratamento a laser da retina avascular periférica foi realizado (ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICAS AND CHILD HEALTH, 2008).

Existem diferentes critérios para triagem estabelecidos em vários países, em função das realidades específicas de cada região. Segundo a *American Academy of Pediatrics* (AAP) *Screening Guidelines* (2000), crianças com peso de nascimento inferior a 1.500g e idade gestacional de 28 semanas ou menos, assim como as crianças entre 1.500 e 2.000g, com um curso clínico instável que se acredita ser de alto risco pelo pediatra ou neonatologista, devem ter pelo menos dois exames de fundo de olho realizado após dilatação pupilar com oftalmoscopia binocular indireta para a detecção da ROP.

No Brasil, na cidade do Rio de Janeiro, em outubro de 2002, foi realizado o I Workshop de Retinopatia da Prematuridade, promovido pela Sociedade Brasileira de

Pediatria, pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia e pela Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. Dentre os critérios a serem implementados em todas as unidades neonatais do país para detecção precoce da ROP, foram recomendados o peso de nascimento ≤ 1.500g e/ou idade gestacional ≤ 32 semanas; considerar o exame em recém-nascidos com presença de fatores de risco como síndrome do desconforto respiratório, sepse, transfusões sanguíneas, gestação múltipla e hemorragia intraventricular. O primeiro exame deve ser realizado entre a 4ª e a 6ª semanas de vida e deve ser repetido semanalmente, ou mais frequente de acordo com os resultados, até que haja a vascularização completa da retina periférica (ZIN et al., 2007).

Ainda dentre as recomendações, o exame deve ser realizado por oftalmologista com experiência em mapeamento de retina em prematuros e conhecimento da doença para identificar a localização e as alterações retinianas sequenciais, utilizando o oftalmoscópio binocular indireto. Deve-se ter atenção no sentido de reduzir o desconforto e os efeitos sistêmicos causados pela realização do exame, como instilação de colírio anestésico, auxílio de uma enfermeira ou auxiliar de enfermagem para conter o prematuro, assim como considerar o uso de glicose, durante o exame (ZIN et al., 2007).

Estudo realizado recentemente em Ribeirão Preto – SP determinou a frequência de ROP e a sua associação com fatores de risco conhecidos, através de uma análise prospectiva de 70 neonatos, com peso inferior a 1.500g, no período de um ano. A frequência de ROP foi de 35,71% entre os prematuros, e os fatores pesquisados que apresentaram relação de risco para o desenvolvimento da doença foram: peso (p=0,001), idade gestacional (p=0,001), escore SNAP II (p=0,008), uso de oxigenoterapia por intubação (p=0,019) e por pressão positiva das vias aéreas (p=0,0017), múltiplas transfusões sanguíneas (p=0,001) e uso de diuréticos (p=0,001) (SHINSATO et al., 2010). Outros trabalhos semelhantes (FORTES FILHO et al., 2009; SCHUMANN; BARBOSA; VALETE, 2010), realizados em outras regiões do país, também concluíram que tais fatores de risco estiveram associados à ROP, com exceção do estudo de Pinheiro et al. (2009) que não encontrou significância para a idade gestacional.

Porém, Fortes Filho et al. (2009) realizaram estudo em Porto Alegre – RG, com 467 bebês, cujo objetivo foi analisar a prevalência e possibilidade de fatores de risco para o surgimento da ROP, de acordo com grupos diferentes para a idade gestacional. A amostra incluiu todos os prematuros sobreviventes que realizaram o exame oftalmológico inicial, entre a quarta e a sexta semanas após o nascimento. Os prematuros foram divididos em três grupos, de acordo com a idade gestacional: (grupo 1) nascidos com idade gestacional ≤ 28 semanas; (grupo 2) entre 29 e 31 semanas e (grupo 3) ≥ 32 semanas ao nascer. Os exames foram

realizados de acordo com as diretrizes brasileiras. Os principais desfechos clínicos foram a ocorrência de qualquer estágio da ROP e de ROP severa. As variáveis perinatais consideradas para o estudo foram: peso ao nascer; idade gestacional; sexo; pequeno para a idade gestacional; ganho de peso desde o nascimento até a sexta semana de vida; uso de oxigênio em ventilação mecânica ou CPAP nasal; gestações múltiplas; uso de surfactante, indometacina e eritropoietina; ocorrência de sepse, meningite, hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial; necessidade e volume de transfusão de sangue e escore do Apgar no 10º minuto.

Somente o peso ao nascer e o volume de transfusão sanguínea foram fatores de risco para a ocorrência de qualquer estágio da doença em todos os grupos. A incidência de ROP foi significativamente maior no grupo 1 e significativamente menor no grupo 3 ($p<0,01$). No grupo 1, a idade gestacional ($p<0,001$), o uso de eritropoietina ($p<0,010$) e gemelaridade ($p<0,043$) foram fatores de risco significantes; no grupo 2, somente idade gestacional ($p< 0,034$) e a necessidade de transfusão sanguínea ($p< 0,001$) e, no grupo 3, o uso de oxigênio na ventilação mecânica ($p<0,042$), sepse ($p<0,027$) e necessidade de transfusão ($p<0,026$) foram significativos para o início da ROP. Os autores concluíram que os bebês do grupo 1 e 2 desenvolveram ROP devido à imaturidade, enquanto os bebês maiores, de idade gestacional $\geq$ 32 semanas, desenvolveram a doença por serem "mais doentes" e com maior número de comorbidades.

A avaliação das características dos RNPTs e de seus fatores de risco é fundamental para identificar o grupo de risco e, consequentemente, tornar mais eficaz sua triagem, possibilitando a prevenção da cegueira e reduzindo a incidência da ROP ao longo do tempo (PINHEIRO et al., 2009).

Hered e Gyland (2010) apontam a importância de informações educacionais para os pais e parentes das crianças que se submetem ao exame de fundo de olho, apresentadas em folhetos ou vídeos educativos. Os autores destacam o papel da enfermagem na assistência ao exame, desde a preparação até o término do mesmo. Durante o exame, a atenção do oftalmologista é direcionada para a retina. O enfermeiro deve permanecer com a criança e observar as mudanças, tais como bradicardia ou apneia que ocorrem com grande frequência. Se um episódio de bradicardia ou apneia ocorre, o enfermeiro informa o oftalmologista que pode então retirar o espéculo palpebral e aguardar para retomar o exame até depois que a condição do bebê esteja estável (HERED; GYLAND, 2010).

As intervenções de enfermagem, antes do exame, consistem em informar os pais sobre os exames programados e orientá-los acerca da ROP. No dia do exame na unidade

neonatal, o enfermeiro deve discutir com o neonatologista sobre os bebês instáveis, ajustar o tempo de alimentação, administrar os colírios dilatadores limpando o excesso, diminuir a luminosidade na unidade, ter os instrumentos esterilizados e administrar sacarose. Durante o exame, é necessário auxiliar no posicionamento e na contenção do bebê, observar os sinais vitais e monitorar, assim como comunicar ao oftalmologista, episódios de bradicardia ou apneia. Após o exame, o enfermeiro observa a presença desses sinais e as dificuldades de alimentação, bem como informa os pais acerca do estado da ROP e da necessidade de exames de acompanhamento (HERED; GYLAND, 2010).

Cabe lembrar que o exame de fundo de olho para diagnóstico precoce da ROP também se constitui em procedimento doloroso, requerendo, portanto, intervenções para o seu manejo.

Para melhor compreensão desta temática de interesse neste estudo, abordamos a seguir aspectos relacionados à exposição e à avaliação da dor na ROP.

1.4 Dor no Exame de Fundo de Olho para Diagnóstico da ROP

Estudos confirmam a presença de dor, durante o exame de fundo de olho, para diagnóstico da ROP (BELDA et al., 2004; MARSH et al., 2005; MEHTA et al., 2005; RUSH et al., 2005). Samra e Mcgrath (2009) e Sun et al. (2010), em revisões sistemáticas sobre dor durante o exame de fundo de olho, encontraram onze e oito estudos, respectivamente, sendo que oito estudos são comuns nos dois trabalhos. Destes, a dor foi identificada por meio de parâmetros, como o PIPP, a FC, a $SatO_2$, a frequência respiratória, o tempo de choro, a pressão sanguínea e o cortisol salivar.

Após o estímulo doloroso agudo, o recém-nascido apresenta uma resposta global de estresse, que inclui modificações em nível cardiovascular, respiratório, imunológico, hormonal, metabólico, comportamental, entre outras. Dessa forma, os parâmetros fisiológicos parecem úteis para avaliar a dor na prática clínica, mas, em geral, não podem ser usados de forma isolada (GUINSBURG, 1999, 2000).

A avaliação comportamental da dor fundamenta-se na modificação de determinadas expressões comportamentais, após um estímulo doloroso. As respostas comportamentais à dor mais estudadas referem-se à resposta motora à dor, incluindo as alterações do tônus muscular e os movimentos corporais, a mímica facial, o choro e o padrão de sono e vigília.

De acordo com Anand (2001), em documento intitulado *Evidence-Based Guidelines for the Management of Neonatal Pain* (Diretrizes baseadas em evidência para a gestão da dor neonatal), a ROP é eleita como um dos procedimentos dolorosos mais comuns nas unidades de terapia intensiva. Constam recomendações de intervenções não farmacológicas como o contato pele a pele e o uso de sacarose para minimizar a dor do neonato durante o teste do pezinho, mas no caso da ROP os autores não trazem propostas de intervenções. Daí emerge a importância de investigar estudos que tenham utilizado estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o alívio da dor na ROP.

Slevin et al. (1997) realizaram estudo prospectivo com 38 prematuros com idade gestacional < 32 semanas e peso ao nascer < 1.500g, com o objetivo de avaliar o grau de desconforto do exame para ROP e o efeito do "ninho" na redução de efeitos adversos do exame. Os 38 prematuros foram divididos em dois grupos: 19 crianças foram colocadas no ninho (intervenção) e 19 sem qualquer intervenção (controle) e colocadas com um cobertor de berço padrão. Os autores definiram o "ninho" como sendo uma superfície macia e acolchoada com fronteiras que ajudaram a manter e apoiá-los em uma posição flexionada, mas ainda facilitando irrestrito movimento de seu corpo e membros. As variáveis mensuradas foram: FC e $SatO_2$ através de um monitor, movimentos do neonato e percentagem do tempo de choro por uma câmera e, ainda, os movimentos foram anotados em uma folha de comportamento. As variáveis foram registradas por 2 minutos antes do exame, durante o procedimento e 2 minutos após. Para fins de análise, os movimentos foram divididos em três categorias: membros distais (mãos, pés e digitais), membros proximais (braços e pernas) e tronco (tronco e cabeça).

Os colírios fenilefrina 2,5% e cyclopentolato 0,5% para dilatação da pupila foram administrados 30 e 60 minutos antes do exame. Devido à experiência prévia na unidade, não foi utilizado colírio anestésico. Constataram que todos os prematuros apresentaram aumento dos movimentos corporais; os bebês não aninhados começaram a chorar mais cedo e não houve diferença estatisticamente significante na FC e $SatO_2$ em ambos os grupos. Os autores concluíram que o ninho é uma intervenção eficaz no suporte aos prematuros, durante o exame da ROP.

Marsh et al. (2005) avaliaram os potenciais benefícios do colírio local anestésico na redução da dor durante o exame da ROP, em estudo controlado, duplo cego, caso-controle, em 11 prematuros com idade gestacional ≤ 30 semanas que receberam propacaína e 11 que receberam solução salina; a média de tempo entre os tratamentos foi de 17,5 dias. As variáveis mensuradas foram $SatO_2$ e PIPP. Foi instilado colírio midríatico (fenilefrina +

cyclopentolato) 60 a 90 minutos antes do exame. Os prematuros foram observados 5 minutos antes do procedimento e até 5 minutos após completar o exame do segundo olho. Para cada procedimento, duas enfermeiras realizaram a avaliação da dor no momento do exame, utilizando o PIPP e chegaram a um consenso no escore que foi registrado em um formulário de estudo em cinco diferentes tempos, durante todo o período de observação. Todas as pessoas envolvidas no cuidado direto ou na avaliação do neonato foram cegas para o colírio dos olhos (anestésico ou salina) administrado durante o procedimento, 2 gotas em cada olho pouco antes do exame. Os valores basais para o PIPP foram gravados 5 minutos e 1 minuto antes de o procedimento começar.

O oftalmologista administrou 2 gotas de colírio anestésico em cada olho, antes de iniciar o exame no primeiro olho; após 30 segundos inseriu o afastador de pálpebras para manter o olho aberto e realizou o exame que durou cerca de 5 minutos nos dois olhos. As enfermeiras registraram os escores do PIPP durante a inserção do afastador de pálpebras e no 1° e no 5° minutos após o exame. A partir da definição de reação dolorosa se o PIPP ≥ 10, os autores verificaram que nenhum neonato teve reação dolorosa 5 minutos antes do exame, dois bebês do grupo placebo e dois no grupo tratamento tiveram reação dolorosa no 1º minuto antes do exame. Durante o exame, ocorreram reações dolorosas em 20 (91%) prematuros no grupo placebo e 15 (68%) no grupo tratamento. No minuto após o exame, foram observados seis neonatos do grupo placebo e três do grupo anestésico com reações dolorosas. Com base nos resultados, os autores recomendaram uso do colírio anestésico antes do exame da ROP em RNPT.

1.5 Evidências da Sacarose na dor Neonatal

O uso de soluções adocicadas corrobora uma ferramenta comprovadamente eficaz no alívio da dor em recém-nascidos, principalmente, as soluções de sacarose e glicose. A facilidade na administração e o efeito analgésico praticamente instantâneo podem ser algumas vantagens para a sua aplicabilidade na prática clínica (BUENO, 2011; TADDIO et al., 2003). Em vários procedimentos dolorosos, como punção de calcâneo (SIMONSE; MULDER; VAN BEEK, 2012; STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010), punção venosa (BIRAN et al., 2011; TADDIO et al., 2011), injeção intramuscular (HARRINGTON et al., 2012; LIAW et al., 2011) e o exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP (SUN et al., 2010), tem se utilizada a sacarose como medida de alívio da dor em neonatos.

A sacarose tem propriedades antinociceptivas para a maioria dos procedimentos cutâneos porque tem início de ação com 2 a 3 minutos e duração de 5 a 10 minutos. O mecanismo de analgesia não está totalmente estabelecido, porém, postula-se que as soluções adocicadas promovem a liberação de opioides endógenos (ANSELONI et al., 2002; TADDIO et al., 2003). Blass e Hoffmeyer (1991) acrescentam que, embora os mecanismos que medeiam a analgesia em lactentes não sejam tão avaliados, há evidências de comprovação em modelos animais, apontando a sacarose como antinociceptivo; é eficaz com uma latência curta e sua eficácia como um agente antinociceptivo dura bem, depois de sua administração.

As propriedades analgésicas pelas substâncias adocicadas referem-se à cavidade oral, de forma imediata, na qual a resposta calmante é produzida pelo gosto e pela liberação de endorfinas, secundária à excitação dos receptores gustativos das papilas linguais (JOHNSTON et al., 1999; RAMENGHI et al., 1996).

Estudo de Gaspardo (2006) avaliou a eficácia da sacarose em 25% no alívio da dor em prematuros submetidos à punção para coleta de sangue em uma UTIN. Trinta e três neonatos foram randomizados em dois grupos: sacarose (n=17) e controle (n=16). Os neonatos foram avaliados em dois dias consecutivos. No primeiro dia, os neonatos dos dois grupos não receberam intervenção antes do procedimento doloroso, a fim de se obter o padrão individual dos prematuros relacionados aos indicadores comportamentais e fisiológicos. No segundo dia, um grupo recebeu 0,4ml/kg de sacarose 25% e o grupo controle recebeu água estéril, ambos por via oral e dois minutos antes do procedimento. Os resultados mostraram que os neonatos que receberam sacarose evidenciaram redução da reatividade biocomportamental do sono e vigília (p=0,01), menores escores de atividade facial (NFCS) (p=0,05) em comparação com aqueles que receberam água estéril antes, durante e após o procedimento.

Revisão sistemática realizada por Stevens, Yamada e Ohlsson (2010) mostrou que a administração de 2ml de sacarose (12 a 50%), via oral, reduziu significativamente o tempo de choro em 18 estudos que avaliaram a dor na punção de calcâneo. Reduções significativas no choro durante os primeiros três minutos, após a punção de calcâneo, foram encontradas nos grupos que receberam baixas concentrações (12%), bem como maiores concentrações de sacarose (50%) na dosagem de 2ml. Parâmetros precisos relacionados à dosagem de administração da sacarose não estão bem definidos. O volume varia de 0,05ml a 2ml e foi identificado como sendo eficaz no alívio da dor em neonatos. No entanto, é a detecção do neonato da substância doce e não o volume que produz o efeito analgésico. Como resultado,

estudos relatam que de 0,05ml a 2ml de sacarose 24% a 25% reduz a dor processual em recém-nascidos (STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010).

Protocolos de uso da sacarose na prática clínica para prevenção da dor têm sido implantados em diversas unidades neonatais, principalmente na América do Norte e Europa, fundamentados em recomendações e na literatura internacional (LEFRAK et al., 2006; MORASH; FLOWER, 2004). Destacamos um estudo no qual os autores descrevem o processo da prática baseada em evidência que resultou na implementação da sacarose como analgésico para o neonato a termo e pré-termo, durante procedimento de dor aguda. Tendo por base estudos de revisão sistemática da literatura e de meta-análise, estabeleceram e validaram com peritos um protocolo para neonatos de 27 a 44 semanas de idade gestacional até um mês de vida, incluindo a prescrição de enfermagem do uso da sacarose durante punção de calcâneo, venopunção, inserção intravenosa ou nasogástrica, remoção de sutura, punção lombar, cateterização vesical e imunização.

Recomendam administrar sacarose 24% na mucosa oral, na dose de 0,2 a 0,4ml por procedimento (corresponde a molhar a chupeta uma a duas vezes na solução), em neonatos de 27 a 37 semanas de gestação, e até 2ml (molhar 10 vezes a chupeta na solução) em neonatos maiores de 37 semanas. A administração da sacarose deve ser realizada 1 a 2 minutos antes do procedimento de dor aguda, permitindo que o recém-nascido continue sugando a chupeta durante o procedimento e, se necessário, repetir a dose respeitando o limite máximo. Se o neonato permanecer agitado ou irritado, mesmo tendo sido administrada a dose máxima, devem-se considerar medidas adicionais de conforto e/ou analgesia (MORASH; FLOWER, 2004).

Um estudo realizado por Marceau, Murray e Nanan (2009) investigou a efetividade da sacarose em recém-nascidos de mães dependentes de metadona (analgésico opioide com efeito similar à morfina), não tendo observado diferenças nos escores de dor (PIPP) entre os grupos experimental e controle. Os resultados desse estudo sugerem que a sacarose também pode ser utilizada neste grupo de neonatos mais vulneráveis. No entanto, ainda há necessidade de mais estudos que investiguem o uso da sacarose em neonatos com prematuridade extrema, sob uso de ventilação mecânica e aqueles nascidos de mães com depressão e ansiedade ou usuárias de drogas.

Porém, nos estudos que envolveram a avaliação da dor no exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP, a sacarose não obteve os resultados semelhantes em relação à punção de calcâneo e a outros procedimentos dolorosos.

Dentre os métodos já estudados na redução da dor em RNPT submetidos ao exame de fundo de olho, uma revisão sistemática incluiu os anestésicos tópicos, a sacarose, o cuidado desenvolvimental e o *Newborn Individualized Care and Assesment Program* – NIDCAP, a instilação de 1-2 gotas de propacaína 5% no saco conjuntival. Essa última intervenção reduziu em 2,5 os escores do PIPP comparada com a solução salina, porém os indicadores fisiológicos (FC, frequência respiratória, índices sístole e diástole) e o choro não diferiram significativamente em relação à solução salina em outro estudo. O cuidado desenvolvimental (sucção não nutritiva + sacarose 24% + contenção facilitada + colo) e o NIDCAP não diminuíram o tempo para retorno dos sinais vitais nos valores basais e os escores de dor – PIPP, quando comparados com a ausência de tratamento. Por outro lado, a concentração do cortisol salivar, durante e após o exame de fundo de olho, foi menor naqueles RNPTs que receberam o NIDCAP (p=0,017). A sacarose oral 24-33% administrada em doses únicas (0,12 a 2ml) ou repetidas (3 doses de 0,1ml cada), combinada ou não com a sucção não nutritiva, reduziu em 1,8 a pontuação média do PIPP (95% IC=0,41-2,35) em comparação com aqueles que receberam água destilada, soro fisiológico e contenção facilitada ou colo (p=0,005). Os autores concluíram que os escores do PIPP permaneceram altos durante o exame (escore médio=10,5; se ≥6=presença de dor), destacando a necessidade de investigação de outros métodos analgésicos (SUN et al., 2010).

Ainda com relação à sacarose, outro estudo não incluído na revisão anteriormente citada analisou o efeito analgésico da administração de 0,2ml de sacarose 24% combinada à sucção em chupeta e à contenção facilitada do RNPT. O tratamento com sacarose resultou em uma menor pontuação na escala *Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale* (*N-PASS*) durante o exame, logo após a inserção do espéculo (6,5 vs. 5; p=0,02) e durante a manipulação da esclera (9,5 vs 7,5; p=0,03) quando comparado ao placebo (água destilada oral). Ademais, os RNPTs que receberam sacarose apresentaram uma menor porcentagem de efeitos adversos, como queda da $SatO_2$ e bradicardia (1 vs. 4; p=0,18) (O'SULLIVAN et al., 2010).

O uso repetitivo da sacarose em longo prazo ainda é uma preocupação. Existem poucos estudos que investigaram a exposição repetitiva do recém-nascido à sacarose. Dentre estes, um estudo apontou efeitos adversos como a queda da $SatO_2$ e o engasgo, porém sem a necessidade de intervenção médica (GIBBINS; STEVENS, 2003). Por outro lado, outros estudos não encontraram efeitos adversos (GASPARDO et al., 2008; STEVENS et al., 2005) ou aumento do risco neurobiológico ou piora do estado clínico, como dias no ventilador ou CPAP; dias até ausência de apneia, bradicardia ou queda da $SatO_2$ e dias para início do ganho

de peso. Vale notar que os efeitos adversos foram mais incidentes naqueles recém-nascidos mais imaturos (STEVENS et al., 2005).

Devido à inconsistência desses métodos para reduzir a dor, durante o exame de fundo de olho em RNPT, outras intervenções merecem ser investigadas.

1.6 Evidências do Leite Materno na Dor Neonatal

Considerando a escassez de estudos sobre os possíveis efeitos em longo prazo do uso repetido da sacarose, pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Enfermagem no Cuidado à Criança e ao Adolescente (GPECCA), da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, têm investigado outras intervenções mais naturais e que envolvam a participação materna no cuidado. Constataram a efetividade da amamentação materna no alívio da dor em recém-nascidos a termo (LEITE, 2005; LEITE et al., 2009) e do contato materno pele a pele em prematuros (CASTRAL, 2007; CASTRAL et al., 2008), durante a punção de calcâneo para coleta do teste do pezinho.

O leite materno é uma substância fisiológica composta por água, proteínas, lípides, compostos nitrogenados, carboidratos, minerais e vitaminas. Células secretoras do tecido mamário são responsáveis pela produção de leite, que começa por volta de três semanas antes da gestação até atingir termo (BUENO, 2011).

A composição do leite humano é determinada no sentido de oferecer energia e nutrientes necessários e em quantidades apropriadas para que a criança possa expressar todo o seu potencial genético. Prematuros têm necessidades nutricionais especiais decorrentes de sua alta velocidade de crescimento e imaturidade funcional e imunológica (LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2006).

Ainda, o leite da mãe do prematuro possui maior quantidade de nitrogênio, é rico em proteínas, tem menor quantidade de lactose e tem mais energia. Em adição, a presença dos ácidos graxos ômega 3 é essencial para que haja desenvolvimento normal da retina, juntamente com outras substâncias antioxidantes, como vitamina E, betacaroteno e taurina. Tem sido relatado que, nos prematuros alimentados com leite humano, há menos incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade (LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2006).

Vários fatores são descritos como responsáveis pelas propriedades analgésicas do leite materno ordenhado, porém, existem controvérsias sobre seu verdadeiro mecanismo de ação. Componentes do leite como lactose, lipídeos, caseína e triptofano, a estimulação do

sistema opioide endógeno, liberação de colecistocinina e sensação de saciedade pós-prandial são possíveis explicações previamente investigadas (BUENO, 2011).

A amamentação deve ser iniciada de 2 a 15 minutos antes do procedimento doloroso, sendo mantida durante e após o procedimento, até que o recém-nascido se acalme. Antes de iniciar o procedimento, é necessário que o neonato mantenha uma sucção ativa, caracterizada por uma apreensão do mamilo materno pelo bebê promovendo vedamento periférico contra a mama; abaixamento da mandíbula provocando pressão negativa intrabucal e succionando o leite da mama para o mamilo; elevação da mandíbula para uma posição anterior (protrusa) comprimindo a aréola; retorno da mandíbula para a posição original (o verdadeiro ato de ordenha); o leite coletado na cavidade bucal alcança o palato mole provocando o reflexo de deglutição, segundo definição de Faltin Jr. et al. (1983). A frequência de sucções pode ser um fator moderador do efeito calmante da amamentação, no entanto, apenas um estudo (BLASS; WATT, 1999) sobre a sucção não nutritiva investigou tal fator.

Vários estudos têm pesquisado o leite humano como uma alternativa para o alívio da dor em recém-nascidos e requer uma investigação mais aprofundada, pois poucos estudos têm investigado seus efeitos antinociceptivos. Revisão sistemática realizada por Shah, Aliwalas e Shah (2006) concluiu que a amamentação e o leite materno podem ser usados no alívio da dor em neonatos, com efeito similar à sacarose e glicose. O estudo de Shah, Aliwalas e Shah (2006) teve como objetivos comparar primeiro a amamentação e segundo o leite humano com o placebo, sacarose, glicose, chupeta e posição para analgesia em RNPT e a termo. Dos 11 estudos selecionados pelos autores para a revisão sistemática, somente um foi com pré-termo, sendo administrados 1ml de sacarose 25%, 1ml de glicose 30% e 1ml de leite materno, via seringa. Nos demais estudos, predominaram 2ml para cada evento, mas não relataram a concentração da sacarose. A analgesia induzida pelo leite tem sido evidenciada em animais e bebês humanos (BLASS, 1997; BLASS; FITZGERALD, 1988).

Em revisão da literatura, Leite, Castral e Scochi (2006) concluíram que o mesmo fenômeno observado no contato pele a pele também é verificado na amamentação materna, pois congrega o contato, a sucção, o odor e o sabor do leite materno. Assim, como a amamentação materna reúne todos esses aspectos calmantes, é uma intervenção aconselhável durante procedimentos dolorosos agudos em neonatos. No entanto, os autores observaram que os efeitos antinociceptivos da amamentação materna são menores quando comparados com a sacarose e glicose, o que pode ser decorrente do uso da amamentação materna apenas antes do procedimento doloroso e não durante e após.

Na pesquisa realizada por Blass (1997) com o objetivo de determinar se o leite e seus componentes reduzem o choro durante o teste do pezinho, a amostra selecionada foi de 72 recém-nascidos a termo divididos em oito grupos: sacarose 12%, proetína (Provimin®), lactose 7%, lípide (composto de óleo de soja e polpa de coco), lípide concentrado, lípide e lactose, leite artificial (*Ross Special Formula*®). Esses ingeriram 2ml de acordo com a solução, por seringa, e depois de 2 minutos que os neonatos foram submetidos à lancetagem de calcâneo. A sacarose 12% reduziu o choro em 47% durante o tratamento e a recuperação. A lactose e a água não foram efetivas na redução do tempo de choro; o Similac reduziu o choro significativamente durante o tratamento, mas, inesperadamente, isto não ocorreu no pós-tratamento. Os lipídios, proteínas e a fórmula especial reduziram o choro durante a recuperação (3 minutos após punção), mas não durante a coleta de sangue. Os autores concluíram que o leite e alguns de seus componentes podem reduzir o choro, mas não durante um estímulo agudo intenso.

No estudo de Blass e Fitzgerald (1988), foi verificado que ratos recém-nascidos foram beneficiados a partir da ingestão de leite, quando submetidos à dor, no entanto, tal efeito foi revertido com a administração de opiáceos antagonistas. Foi também demonstrada que a gordura do leite tem um efeito pós-gástrico antinociceptivo, que é mediado através da liberação do hormônio colecistoquinina (CKK) do intestino. Dois mecanismos principais estão provavelmente envolvidos na analgesia produzida pelo leite suplementar: a ativação do sistema analgésico endógeno e os efeitos calmantes relacionados ao teor de gordura no leite.

Upadhyay et al. (2004) avaliaram a eficácia do leite materno na redução da dor devido à punção venosa, em neonatos a termo, mensurada através de parâmetros comportamentais (duração do choro e NFCS) e fisiológicos (FC e $SatO_2$). O estudo randomizado, controlado e duplo-cego envolveu 81 recém-nascidos a termo, até 4 semanas de idade pós-natal. Dois minutos antes da punção venosa, 40 bebês receberam 5ml de leite materno, enquanto os 41 bebês do grupo controle receberam 5ml de água destilada como placebo. Os neonatos que receberam leite materno tiveram uma menor duração no tempo de choro, menor escore do NFCS, menor aumento da FC e rápido retorno para o período basal, assim como menor queda da $SatO_2$.

Em ensaio clínico realizado por Bueno (2011) com o objetivo de comparar a eficácia do leite materno ordenhado com glicose 25% nos escores de dor decorrente de lancetagem de calcâneo, os RNPTs tardios foram randomizados em dois grupos: 42 do grupo experimental (GE) receberam 2ml de leite materno ordenhado e 45 do grupo controle (GC)) receberam 2ml de glicose 25%; todos por via oral e dois minutos antes do procedimento

doloroso. O desfecho primário foi o escore da dor obtido através do PIPP, nos primeiros 180 segundos após a lancetagem (T30, T60, T90, T120, T150 e T180), e os desfechos secundários foram as alterações relacionadas à mímica facial (sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial), FC, $SatO_2$, choro e eventos adversos.

Como resultados, para os dois grupos, foram observados maiores porcentagens médias de tempo de sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial no T30, sendo que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, independente do tempo, para a ocorrência de sobrancelhas salientes ($p<0,001$). Não foi constatada diferença estatística significante, comparando-se a ocorrência de olhos espremidos no T30 (13,26%), T60 (8,08%) e T120 (5,00%) para os prematuros do GE. Os neonatos que receberam glicose 25% (GC) apresentaram menores médias de tempo de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento que aqueles que receberam leite materno (GE), durante todo o período de avaliação. Em relação à FC não se constatou diferença significativa, ao longo do tempo, para o GE ($p=0,563$) e para o GC ($p=0,955$), já na $SatO_2$ houve diferença entre os grupos ($p=0,004$) e ao longo do tempo ($p=0,017$). A porcentagem média de tempo de choro foi maior no GE ($p=0,014$).

A autora concluiu que o teste da hipótese de não inferioridade do efeito do leite materno ordenhado em relação ao efeito da glicose 25% no escore do PIPP em neonatos prematuros sadios submetidos à punção capilar de calcâneo foi inconclusivo. Ressalta, ainda, que a glicose 25% pode ser administrada na prática clínica, mediante procedimentos isolados, em prematuros tardios, e que a oferta de leite materno ordenhado não dever ser descartada, mas mais bem investigada no que tange à dose administrada e a sua associação a outras intervenções analgésicas.

Outros estudos não encontraram evidência do leite materno no alívio da dor em recém-nascidos a termo (ÖRS et al., 1999; OZDOGAN et al., 2010; UYAN et al., 2005).

Em virtude da escassez de estudos envolvendo a administração de leite materno no alívio da dor em prematuros, optamos pela utilização da dosagem de 2ml utilizada nos estudos com a termo (BLASS; MILLER, 2001; BUCHER et al., 2000; ÖRS et al., 1999; OZDOGAN et al., 2010). No estudo de Skogsdal, Eriksson e Scholin (1997) com prematuros de 30-37 semanas, foi utilizada uma dose de 1ml e, apesar da redução de tempo de choro, não houve diferença estatisticamente significante, assim como no estudo de Bueno (2012), com pré-termos tardios (entre 34 e 36 semanas), que utilizou uma dose de 2ml, mas foi inconclusivo e sugere que a eficácia do leite materno merece ser mais bem investigada no que diz respeito à dose.

1.7 Justificativa do Estudo

O exame de fundo de olho para a ROP é realizado em todos os prematuros com peso ao nascer ≤ 1.500g e/ou idade gestacional ≤ 32 semanas. As diretrizes brasileiras do exame e tratamento, a partir de 2002, têm dado enfoque não somente a critérios como peso e idade gestacional para a realização do exame pelo oftalmologista, mas também à redução do desconforto e dos efeitos sistêmicos causados pelo exame, como a instilação do colírio anestésico, auxílio de uma enfermeira ou auxiliar de enfermagem para conter o prematuro e o uso da glicose durante o exame. A dor no RNPT tem sido pesquisada por estudiosos de todo o mundo, assim como intervenções que aliviem o processo doloroso. Tais intervenções estão em consonância com a política ministerial brasileira baseada em evidências científicas que possibilitarão atenção qualificada e segura ao recém-nascido sob o seu cuidado (BRASIL, 2011a).

A Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal (UCIN) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto utiliza em sua rotina para alívio da dor em prematuros, 0,5ml/Kg de sacarose 24%, 2 minutos antes de iniciar o procedimento doloroso, o que inclui o exame de fundo de olho para a ROP. Em leituras relacionadas à temática, essa dose sofre variações de 0,1 até 2ml no referido exame. Assim como os resultados benéficos da sacarose no fundo de olho encontrados pelos autores não chegam a uma conclusão definitiva, havendo diferenças em relação ao alívio da dor no prematuro para o exame de fundo de olho.

Acrescentamos, ainda, que Bucher et al. (1995) chamam atenção para o fato de que as soluções de sacarose podem não ser encontradas facilmente em todas as unidades de terapia intensiva, além de potenciais efeitos secundários, tais como enterocolite necrosante, hiperglicemia e sobrecarga de líquido, especialmente em prematuros. Diante disso, esses autores não recomendam o uso extenso da sacarose para efeitos analgésicos.

Pesquisadores da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP têm desenvolvido estudos de intervenções não farmacológicas que tenham a participação ativa da mãe nesse cuidado, incluindo o contato pele a pele (CASTRAL, 2007; CASTRAL et al., 2008) e a amamentação materna (LEITE, 2005; LEITE et al., 2009) para o alívio da dor aguda decorrente da punção de calcâneo para o exame de triagem neonatal em recém-nascidos a termo e prematuros, respectivamente. Emerge, agora, o desafio de testar a efetividade do leite humano durante o exame de fundo de olho.

A escolha por trabalhar com o leite humano, além de ser natural e gratuito, apresenta efeitos nociceptivos que podem beneficiar o bebê prematuro, o que está em

consonância com a política pública de saúde brasileira que vem implementando, ao longo dos anos, iniciativas para melhorar a assistência materna e do neonato no Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 2011, o Ministério da Saúde divulga a *Rede Cegonha*, como uma estratégia de aumentar o acesso e qualificar a atenção à saúde das mulheres e crianças, antes, durante e após o parto. A Rede Cegonha conta com quase R$ 9,4 bilhões para garantia da assistência segura e humanizada à mãe e ao bebê. Uma das ações dessa estratégia do governo é a mobilização da sociedade sobre a importância do aleitamento materno (BRASIL, 2011b). Ressaltam-se, ainda, outras ações como a Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC), o Método Mãe Canguru e a estratégia de promoção na atenção básica Rede Amamenta Brasil e a Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano.

Em relação aos Bancos de Leite Humano, o Ministério da Saúde aprovou a Portaria nº 322, de 26 de maio de 1988 (BRASIL, 1988), que foi o primeiro documento a implementar o funcionamento dos bancos de leite humano no Brasil, tendo uma nova norma de funcionamento pela Resolução RDC nº 171, de 4 de setembro de 2006 (BRASIL 2006).

A escolha pelo leite humano advindo de banco para o presente trabalho justifica-se pelo fato de muitos prematuros e recém-nascidos de baixo peso apresentarem imaturidade e dificuldade para sugar eficientemente.

É importante investigar novas estratégias terapêuticas que promovam o bem-estar do prematuro diante de um procedimento doloroso, e o leite humano emerge como um descortinar de novos olhares para a prática clínica, justificando o presente estudo que contribuirá com evidências sobre o uso do leite humano, no alívio da dor aguda de prematuros.

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Conforme descrito anteriormente, a sacarose é efetiva no alívio da dor decorrente de vários procedimentos dolorosos, todavia, ainda não há evidência sobre a sua efetividade em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP. Assim, temos como hipótese de estudo:

- O efeito do leite humano na redução das respostas biocomportamentais de dor, em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho, para diagnóstico da ROP é superior à sacarose 25%.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar o efeito do leite humano na redução de respostas biocomportamentais de dor, em RNPTs submetidos ao exame de fundo de olho, para diagnóstico precoce da retinopatia da prematuridade, em comparação com a sacarose 25%.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a resposta comportamental (NFCS e choro) dos prematuros antes, durante e após serem submetidos ao exame de fundo de olho, para diagnóstico da ROP;
- Comparar as frequências cardíacas obtidas antes, durante e após o exame de fundo de olho;
- Comparar os níveis de cortisol salivar obtidos antes e após o exame de fundo de olho;
- Comparar as respostas fisiológicas e comportamentais dos prematuros que receberam leite humano com as dos que receberam sacarose 25%.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR), no qual os sujeitos da pesquisa são designados em grupo experimental, exposto a uma intervenção que se acredita ser útil, ou em grupo controle que é tratado igualmente em todos os aspectos, só que os sujeitos não recebem a intervenção, com a finalidade de estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção e um desfecho de saúde (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1996; INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE), 2011). Os indivíduos do grupo controle podem receber placebo ou uma intervenção eficaz para a população e condição estudadas, substância ativa, denominando-se, assim, grupo controle ativo (BUENO, 2011). As intervenções incluem drogas, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de prestação de cuidados, dentre outras (ICMJE, 2011). Este tipo de estudo é considerado como uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para a prática clínica (SOUZA, 2009).

No presente estudo, o grupo experimental foi composto por prematuros que receberam leite humano (GLH) e o grupo controle ativo por aqueles que receberam sacarose 25% (GS). Justifica-se o uso da sacarose como controle ativo, visto que a mesma é rotina do serviço para o manejo da dor aguda neonatal, com eficácia já comprovada conforme relatado anteriormente.

4.2 Local do Estudo e Recrutamento

O estudo foi realizado na Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal (UCIN), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), que dispõe de 24 leitos neonatais. Há na instituição, ainda, 21 leitos neonatais de terapia intensiva e mais 18 leitos de alojamento conjunto.

Em Ribeirão Preto-SP, registrou-se o nascimento de 1.476 RNPTs no ano de 2011, sendo 464 (31,4%) no HFFMRP-USP. Esta proporção justifica-se pelo fato de o hospital e município se constituírem em centro regional de atenção à saúde, recebendo para atenção perinatal clientela procedente de vários municípios da Regional de Saúde XVIII (RIBEIRÃO PRETO, 2011) e de outros Estados.

O exame do fundo de olho é realizado na unidade neonatal toda terça-feira no período da tarde pelos residentes de medicina da área de oftalmologia. A inclusão e o agendamento do neonato para a realização do exame são determinados pelos médicos neonatologistas e residentes da unidade. Assim, o recrutamento dos bebês para o estudo foi realizado às segundas-feiras à tarde ou às terças-feiras pela manhã.

Uma aluna de iniciação científica devidamente treinada foi responsável pelo recrutamento dos bebês que ocorreu no período de maio de 2011 a agosto de 2012. A conversa com a mãe foi ao lado da incubadora ou berço do prematuro e na própria UCIN. Devido à complexidade da pesquisa, muitas mães solicitavam a leitura conjunta do TCLE. No caso do agendamento de mais de duas crianças para realizar o exame de fundo de olho no mesmo dia, a criança que realizou menor quantidade de exames foi selecionada. Tal critério foi estabelecido devido à limitação de recursos humanos para a coleta de dados.

4.3 População e Amostra

Participaram do estudo 48 prematuros com indicação para realizar o exame de fundo de olho para diagnóstico precoce da ROP, segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Pediatria, do Conselho Brasileiro de Oftalmologia e da Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, ou seja, aqueles com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas ou peso ao nascimento menor ou igual a 1.500g (ZIN et al., 2007). Além disso, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão abaixo relacionados.

4.3.1 Critérios de Inclusão

- Primeiro exame de fundo de olho agendado entre a 4ª e a 6ª semana de vida;
- Apresentar estabilidade clínica, ou seja, manutenção da FC entre 120-160 bpm anteriormente ao início do exame de fundo de olho;
- Tempo mínimo de 1 hora da última mamada.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- Neonatos em assistência ventilatória assistida;
- Diagnóstico de hemorragia intraventricular grau III ou IV ou subsequente leucomalácia;
- Ocorrência de doença congênita do sistema nervoso, malformação ou prejuízos neurológicos e renais;
- Uso de opioides e corticoesteórides ou outras drogas que interfiram nas respostas à nocicepção;
- Apresentar diagnóstico de ROP.

4.3.3 Tamanho da Amostra

O cálculo amostral foi obtido através de um programa de computador denominado *G Power analysis* 3.1, disponível gratuitamente no site http://www.psycho.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/. Considerando um tamanho do efeito = 0,3; α = 5%; β = 80%; dois grupos (leite humano e sacarose); cinco medidas do escore de dor neonatal (basal, procedimento no primeiro olho, procedimento no segundo olho, recuperação imediata e recuperação tardia) e uma correlação entre as medidas repetidas de 0,4, obteve-se um tamanho amostral de 48 RNPTs.

4.3.4 Randomização e Cegamento

Os RNPTs foram randomizados em dois grupos: sacarose ou leite humano. Uma lista de randomização foi gerada através do site www.randomization.com por uma doutoranda que definiu a sequência numérica e a solução ofertada para os RNPTs. A técnica utilizada foi a randomização em blocos de seis e oito que têm a vantagem de conferir um número igual de participantes nos grupos experimental e controle, mesmo que o ensaio seja interrompido antes do final previsto. É útil, também, em estudos com número reduzido de participantes (ESCOSTEGUY, 1999).

A partir da definição dos grupos, a alocação dos RNPTs foi gerada por meio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente pela mesma doutoranda. O cegamento teve por finalidade manter a intervenção (no caso, leite humano ou sacarose) desconhecida pelos participantes, assistentes de pesquisa que administraram a intervenção e que coletaram e analisaram os dados (MARTINS; SOUSA; OLIVEIRA, 2009).

Para o presente estudo, como os participantes eram RNPTs, preveniu-se o viés de execução, resultante de efeitos não associados à intervenção recebida. A pesquisadora não esteve presente durante a oferta das soluções para impedir o viés de detecção, evitando-se atitudes e estímulos diferenciados aos pacientes ao reconhecer para qual intervenção ele foi assinalado (MARTINS; SOUSA; OLIVEIRA, 2009), portanto as soluções foram administradas pelas assistentes de pesquisa.

4.4 Variáveis Independentes

4.4.1 Leite Humano

A produção de leite depende de estímulos neuroendócrinos e do contato entre mãe e filho e pode ser influenciada por fatores como estresse, alteração do sono, entre outros (BUENO, 2011). O leite humano foi escolhido como intervenção não só pelas suas propriedades analgésicas, mas por ser natural e tornar a mãe participante ativa no processo de cuidar do RNPT (LEITE, 2005; SIMONSE; MULDER; VAN BEEK, 2012). O leite materno é uma alternativa em relação a soluções adocicadas, porém, as evidências em relação a sua eficácia e efetividade não estão totalmente estabelecidas para alívio da dor (BUENO et al., 2010; BUENO et al., 2012).

Ofertamos 2ml de leite humano por via oral (BUCHER et al., 2000; ÖRS et al., 1999), por meio de uma seringa desprovida de agulha (ÖRS et al., 1999; OZDOGAN et al., 2010; SKOGSDAL; ERIKSSON; SCHOLLIN, 1997).

4.4.2 Sacarose

A escolha de um grupo controle ativo foi fundamentada por preceitos éticos, como a beneficência (MASSAROLLO; SACCARDO; ZOBOLI, 2006; OGUISSO;

SCHMIDT, 1999). O uso de placebo não é indicado para pesquisas que envolvem recém-nascidos (BELLIENE; BUONOCORE, 2010). A sacarose foi escolhida por ser uma intervenção efetiva para o alívio da dor aguda neonatal (STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010), recomendada por órgãos nacionais (BRASIL, 2011a) e internacionais (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000), além de fazer parte do protocolo da unidade para o manejo da dor.

Administramos 0,5ml de sacarose 25% por kg de peso do RNPT (GASPARDO, 2006; GRABSKA et al., 2005), por meio de uma seringa desprovida de agulha (HARRISON; JOHNSTON; LOUGHNAN, 2003; LEFRAK et al., 2006).

4.5 Variáveis de Desfecho

Para mensuração da resposta do neonato à dor ao exame de fundo de olho, utilizamos indicadores comportamentais (mímica facial de dor e choro), indicador fisiológico (frequência cardíaca - FC) e biológico (cortisol salivar). O manejo da dor requer uma avaliação competente, por parte dos profissionais de saúde, que pode ser especialmente difícil de mensurar em recém-nascidos devido à inabilidade destes em comunicar a dor. A avaliação da dor deve ser multidimensional, incluindo indicadores fisiológicos e comportamentais, visto que após o estímulo doloroso agudo, o recém-nascido apresenta uma resposta global de estresse que inclui modificações em nível cardiovascular, respiratório, imunológico, hormonal, metabólico, comportamental, entre outras (GUINSBURG, 1999, 2000). Dessa forma, os parâmetros fisiológicos parecem úteis para avaliar a dor na prática clínica, mas em geral, não devem ser utilizados de forma isolada.

4.5.1 Indicadores Comportamentais

4.5.1.1 Mímica facial

As alterações de mímica facial constituem-se em um dos eixos fundamentais no estudo da manifestação do neonato à dor. A especificidade dos movimentos faciais de dor poderia ser explicada pelo fato de estes constituírem ferramenta importante na adaptação

evolutiva das espécies, sendo um dos meios de comunicação mais poderosos entre recém-nascidos e seus cuidadores (GUINSBURG; CUENCA, 2010).

A mímica facial foi mensurada por meio do NFCS, desenvolvido e validado por Grunau e Craig (1987) e, validado no Brasil por Guinsburg et al. (2003) à beira do leito. O NFCS inclui cinco ações faciais: fronte saliente, olhos apertados, sulco nasolabial aprofundado, boca aberta na horizontal e língua tensa (GRUNAU; GRAIG, 2010). Devido à dificuldade na visualização da face do RNPT, pela própria natureza do exame, foi realizada uma pré-avaliação dos vídeos pela pesquisadora para definir quais ações faciais seriam codificadas, com o intuito de diminuir as possíveis perdas de imagens. Dessa forma, a fronte saliente e o sulco nasolabial foram selecionados para a codificação. A definição de cada mímica facial encontra-se descrita a seguir.

MÍMICA FACIAL	**DESCRIÇÃO**
1. Fronte saliente	Abaulamento, aumento e/ou sulcos verticais acima e entre as sobrancelhas como resultado da aproximação e rebaixamento das sobrancelhas.
2. Sulco nasolabial aprofundado	Marcação profunda e levantamento do sulco nasolabial (uma linha ou ruga que se inicia nas asas do nariz e desce até os cantos dos lábios).

Quadro 1 – Definições das ações faciais conforme o NFCS
Fonte: Grunau, Fitzgerald e Ellwood (2001) traduzido por Castral (2007)

A mímica facial foi codificada por duas assistentes de pesquisa treinadas, sendo uma enfermeira e uma doutoranda. A codificação foi feita por meio de filmagens da face do neonato, sem som. Uma descrição mais detalhada sobre o treinamento dos codificadores, o cálculo de confiabilidade e o processamento das imagens encontram-se no item 4.7 deste mesmo capítulo.

A codificação foi realizada de forma contínua, segundo a segundo, durante o bloco de 20 segundos finais do período basal (PB), procedimento no olho direito (POD), procedimento no olho esquerdo (POE), recuperação imediata (RI) e recuperação tardia (RT). No total, foram codificados 4.800 segundos da mímica facial.

A cada mímica facial presente no período observado, em segundos, atribuiu-se um ponto. No final do bloco de 20 segundos da fase basal e de recuperação (imediata e tardia), somou-se o número total de pontos obtidos pelo RNPT em cada fase (GRUNAU; CRAIG, 2010) (APÊNDICE A). No caso da fase do procedimento, calculou-se a média dos pontos

obtidos pelos neonatos em cada etapa (olho direito e olho esquerdo). O escore máximo do NFCS para cada etapa da coleta foi calculado da seguinte maneira:

- ✓ Basal - 20 segundos X 2 ações faciais = 40 pontos;
- ✓ Procedimento no olho direito + olho esquerdo = 40 segundos / 2 X 2 ações faciais = 40 pontos;
- ✓ Recuperação imediata - 20 segundos X 2 ações faciais = 40 pontos;
- ✓ Recuperação tardia - 20 segundos X 2 ações faciais = 40 pontos.

Conforme Castral et al. (2012), pelo fato de a duração das fases diferir entre si, foi necessário normalizar os escores para que estes se tornassem comparáveis, utilizando-se a técnica de normalização mínimo-máximo (JAIN; NANDAKUMAR; ROSS, 2005). Dividimos o escore obtido pelo prematuro em cada fase pelo escore máximo de determinada fase. Então, multiplicamos o escore final por 10 para facilitar a interpretação dos dados, conforme segue abaixo:

- ✓ Basal: (total pontos obtido / 40 pontos) X 10;
- ✓ Procedimento no olho direito + olho esquerdo (total pontos obtido / 40 pontos) X 10;
- ✓ Recuperação imediata (total pontos obtido / 40 pontos) X 10;
- ✓ Recuperação tardia (total pontos obtido / 40 pontos) X 10.

Sendo assim, o escore do NFCS para cada uma das etapas da coleta variou de 0 a 10. Além disso, calculamos, para cada uma das duas ações faciais, a duração em segundos e a porcentagem de tempo [(duração comportamento / duração fase) X 100] em cada etapa da coleta (PB, POD, POE, RI e RT).

4.5.1.2 Choro

Um dos eventos mais comuns que pode afetar o fluxo respiratório é o choro, uma ação psicológica da criança para se comunicar e chamar a atenção, mas que requer um grande esforço para um RNPT, ocasionando desconforto e até mesmo tendo um impacto adverso sobre a oxigenação sanguínea (MANFREDI et al., 2009).

A presença e a duração do choro têm sido utilizadas para determinar a eficácia de intervenções em procedimentos dolorosos no prematuro (BUENO et al., 2012; CASTRAL et al., 2012; STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010).

O choro foi considerado um indicador comportamental, tendo sido mensurada a duração durante do exame de fundo de olho. Sendo assim, definimos o choro como qualquer vocalização audível com duração maior do que cinco segundos, conforme Castral (2007).

Semelhante à mímica facial, a codificação do choro foi realizada de forma contínua, segundo a segundo, em todos os períodos da coleta de dados. Porém no procedimento foi realizado a média entre o olho direito e esquerdo. Para o choro tivemos o PB), período procedimento (PR), recuperação imediata (RI) e recuperação tardia (RT).

4.5.2 Indicadores Fisiológicos

4.5.2.1 Frequência cardíaca

Os indicadores de ocorrência da dor são medidas objetivas, embora não sejam específicas. A FC é uma das medidas mais comumente descrita e mensurada envolvendo pesquisas em neonatos (BUENO, 2011; GUINSBURG, 1999; MITCHELL; BROOKS; ROANE, 2000). O aumento da FC tem sido um sinalizador dos neonatos em resposta ao estímulo doloroso.

Estabelecemos como faixa de normalidade para a FC valores entre 120 e 160 batimentos/minuto (FULORIA; KREITER, 2002).

A FC foi mensurada segundo a segundo por um frequencímetro (modelo Polar RS 200 ou Polar RS 300X) (Figura 2), através de dois eletrodos fixados no tórax do neonato, obtendo-se a média da FC em cada fase da coleta de dados. Semelhante ao choro, no procedimento foi realizado a média entre o olho direito e esquerdo. Para a FC tivemos PB, PR, RI e RT.

Os dados do frequencímetro foram armazenados em um software gratuito, Polar Weblink (RS 200) e Polar (RS 300X), disponíveis online, conforme estudo de Castral et al. (2012) e Leite (2005). Em seguida, os dados foram transferidos para uma planilha do Excel.

Analisamos os valores médios, mínimos e máximos nos diferentes períodos de coleta de dados e número de situações de risco (fora da faixa de normalidade).

Figura 2 – Material para mensuração da FC neonatal

4.5.2.2 Cortisol salivar

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é o principal eixo de estresse endócrino do organismo humano. O cortisol, hormônio final deste eixo, afeta o metabolismo, sistema cardiovascular e sistema nervoso central de forma aguda e crônica (DEDOVIC et al., 2009). O cortisol salivar é considerado um marcador de estresse em recém-nascidos a termo e pré-termo (GRUNAU et al., 2005; HARRISON et al., 2005).

A dosagem de cortisol na saliva caracteriza-se em um método de fácil coleta e fidedigno para avaliar a função adrenal. É um exame alternativo e mais sensível quando comparado às técnicas plasmática e urinária, além de permitir repetidas coletas sem estresse ou espoliação sanguínea (SILVA; MALLOZI; FERRARI, 2007). Santiago, Jorge e Moreira (1996) indicam o aparecimento do ritmo circadiano do cortisol salivar na oitava semana pós-natal.

A utilização do cortisol salivar na investigação biocomportamental em pediatria revelou um aumento do nível do cortisol mediante um estímulo doloroso (XIOMEI; LUNDIGTON-HOE; WALSH, 2011), bem como uma associação positiva entre os níveis de cortisol salivar materno e os escores de dor no RNPT submetido à punção de calcâneo (CASTRAL et al., 2012), Diversos estímulos psicológicos e físicos, tal como o estímulo doloroso, podem ativar o eixo HPA acionando hormônios que, ao serem liberados, proporcionam o aumento dos níveis de cortisol. Uma vez que esse eixo é ativado, demora cerca de 20 a 25 minutos para atingir o pico da concentração de cortisol salivar, seguido por

uma diminuição gradual até o nível basal após 45 minutos do estímulo doloroso (RAMSAY; LEWIS, 2003).

Buscamos estudar as alterações do cortisol salivar nos RNPTs submetidos ao exame do fundo de olho, visto que a dor pode ativar o eixo HPA, induzindo uma resposta endócrina que reflete no aumento dos níveis de cortisol em RNPT. Ressaltamos, ainda, que o cortisol salivar tem sido utilizado em estudos para testar os efeitos de intervenções não farmacológicas da dor em neonatos, incluindo a sacarose (JOUNG; CHO, 2010), a posição canguru (CASTRAL et al., 2012) e o cuidado desenvolvimental (KLEBERG et al., 2008), bem como avaliar a resposta do prematuro durante o exame de fundo de olho (GRABSKA et al., 2005; KLEBERG et al., 2008).

No presente estudo, coletamos três amostras da saliva do RNPT. A primeira coleta foi realizada antes do início do exame de fundo de olho (**cortisol basal**), a segunda, 30 minutos (**cortisol resposta**) após o término do exame, e a terceira amostra, 60 minutos após esse procedimento (**cortisol recuperação**).

As coletas de saliva foram realizadas pela pesquisadora ou pelas assistentes de pesquisa, sendo a primeira coleta entre 30 e 60 minutos antes do exame. Como o exame de fundo de olho é realizado pelo oftalmologista e depende da demanda do serviço, não foi possível padronizarmos um horário para a coleta do cortisol basal, porém tivemos a preocupação de garantir um intervalo mínimo de uma hora após a mamada em todas as amostras de saliva coletadas.

Coletamos três amostras de 0,5 a 1ml de saliva pela aspiração do assoalho bucal, utilizando-se um escalpe número 21 estéril desprovido da agulha que foi conectado a uma seringa estéril de 10ml, proporcionando pressão negativa para sucção da saliva (Figura 3), conforme técnica preconizada por Santiago, Jorge e Moreira (1996). Antes da coleta para estimulação salivar, administramos duas gotas de ácido cítrico 5% na cavidade oral dos neonatos, uma vez que a saliva é reduzida em prematuros e o ácido cítrico não modifica os níveis do cortisol salivar (CASTRAL, 2010; KIDD et al., 2009).

A pesquisadora participou como assistente de pesquisa na coleta de dados da tese de doutorado da Dra. Thaíla Corrêa Castral, o que foi fundamental para a capacitação para coleta das amostras de saliva para o presente estudo. Antes de iniciar a coleta de dados, foi realizado um teste-piloto com dez neonatos para investigar uma possível influência do leite no nível de cortisol salivar. Em cinco neonatos, administramos o leite e coletamos uma amostra de saliva, porém não realizamos a higienização da cavidade oral, enquanto em cinco neonatos procedemos com a mesma técnica de coleta, mas realizamos a higienização da boca do RNPT

com uma gaze estéril umedecida com água destilada, com o objetivo de retirar o excesso de leite. Após dosagem do cortisol, constatamos que não houve alteração dos níveis do cortisol salivar entre os neonatos que receberam ou não a higienização da cavidade oral. Então, com o intuito de promover o mínimo de estresse ao RNPT, optamos por não realizar a higiene da cavidade oral antes da coleta da saliva.

Todo o material coletado foi armazenado em um tubo *ependorf* e centrifugado durante dez minutos a 3.000 rotações por minuto (rpm), a uma temperatura de 5°C. Em seguida, as amostras foram congeladas em um freezer a uma temperatura de –20°C no Laboratório de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP. Ao final da coleta, um técnico experiente realizou as dosagens por radioimunoensaio, segundo técnica descrita por Vieira et al. (1984). As médias do coeficiente de variação intraensaio (CIA) e do coeficiente interensaio (CIV) foram de 3,5% e 13,7%, respectivamente.

Para fins de análise, calculamos as concentrações médias do cortisol salivar basal, resposta e recuperação, comparando-se a média intragrupos e entre os grupos, no caso, sacarose e leite. As concentrações de cortisol salivar foram determinadas em nanomol por litro (nmol/L), com o intuito de facilitar a comparação com pesquisas internacionais. Para transformação de mcg/dL para nmol/L, multiplicar por 0,028.

Figura 3 – Material para a coleta do cortisol salivar

4.6 Estudo Piloto

O estudo-piloto foi realizado na UCIN do HCFMRP-USP, no período de novembro de 2010 a maio de 2011, com a participação de 14 prematuros (GS = 9 e GLH = 5). Uma aluna do curso de Licenciatura em Enfermagem e uma enfermeira foram assistentes de

pesquisa na coleta de dados. A maior dificuldade do estudo-piloto foi contatar as mães para obter o consentimento, pela periodicidade semanal do exame de fundo de olho.

O estudo piloto foi fundamental para adequação do protocolo de coleta de dados e familiarização com a rotina do serviço para realização do exame de fundo de olho, assim como o conhecimento dos funcionários e médicos residentes sobre a pesquisa. Outras modificações foram realizadas a partir do estudo-piloto, como o não uso do tripé para fixar as câmeras, uma vez que o exame é dinâmico e o tripé atrapalhava na obtenção das imagens da face do prematuro. Além disso, contratos de trabalho foram estabelecidos com as enfermeiras da UCIN, por exemplo, a responsabilidade da dilatação das pupilas por meio da instilação de colírios ficou sendo da equipe da pesquisa, para não atrapalhar o andamento do protocolo.

4.7 Coleta de Dados

4.7.1 Recursos Materiais

Para obtenção dos indicadores comportamentais (mímica facial e choro), utilizamos uma câmera SONY - Digital Handcan, modelo DVD92. A câmera ficou em mãos do pesquisador ou assistente de pesquisa para uma melhor captação da face do prematuro. As câmeras gravaram as imagens em mini DVD-R (1,4GB/30min) no formato VOB. Em seguida, foram realizadas cópias de segurança em um HD externo.

A codificação das imagens da mímica facial dos prematuros foi realizada em computador por meio do *software MagixMovie Editor 15 Pro Plus*, o qual permite a visualização das filmagens *frame-by-frame* ou *slowmotion*, garantindo uma maior precisão do comportamento do neonato.

A FC foi mensurada pela colocação de dois eletrodos RedDot 2258-3 da 3M em todos os prematuros. A conexão com o frequencímetro RS 200 ou RS 300X foi realizada por meio de uma adaptação com fio de telefone acoplado em dois jacarés. Após a coleta, os dados foram transferidos para o software Polar WebLink, disponível no site www.polartrainning;com, para fins de armazenamento das informações.

O material para coleta do cortisol salivar foi descrito no item 4.5.2.2.

4.7.2 Recursos Humanos

Ao todo, cinco assistentes de pesquisa foram treinadas pela pesquisadora para participar na coleta de dados, sendo três alunas do curso de Licenciatura em Enfermagem, uma aluna do curso de Bacharelado em Enfermagem e uma enfermeira doutoranda vinculada ao grupo de pesquisa. Além disso, uma enfermeira da UCIN do HCFMRP-USP auxiliou na administração da solução de leite humano ou sacarose a ser ofertada de acordo, no dia do exame de fundo de olho.

A distribuição da equipe na coleta de dados deu-se da seguinte forma: uma assistente de pesquisa ficou responsável pela câmera de filmagem, outra somente pelo frequencímetro e uma responsável pelas anotações no instrumento de coleta de dados do bebê durante o exame de fundo de olho. Todas as pessoas envolvidas no estudo, exceto a enfermeira da UCIN, foram treinadas para a coleta do cortisol salivar neonatal.

4.7.3 Procedimento de Coleta de Dados

Atendidos os critérios de inclusão na amostra, inicialmente foi realizado um levantamento do prontuário do prematuro para a coleta e registro dos dados de nascimento, clínicos e terapêuticos (Apêndice B), conforme instrumento adaptado de outros estudos acerca da dor neonatal (CASTRAL, 2007; LEITE, 2005). As mães foram entrevistadas para coleta de dados sociodemográficos e obstétricos (Apêndice C).

O tipo e a quantidade de procedimentos invasivos ao qual o recém-nascido foi submetido, nas últimas 24 horas, foram obtidos mediante o registro no prontuário feito pelos profissionais de saúde.

A coleta da mímica facial foi realizada em cinco períodos: basal (5 minutos antes do exame de fundo de olho – PB), procedimento no olho direito (20 segundos anteriores à retirada do espéculo no olho direito – POD), procedimento no olho esquerdo (anteriores à retirada do espéculo no olho direito – POE), recuperação imediata (5 minutos após o exame de fundo de olho – RI) e recuperação tardia (5 minutos após a recuperação imediata – RT).

Para as variáveis FC e choro, os períodos da coleta foram divididos em: basal (5 minutos antes do exame de fundo de olho – PB), procedimento (exame do olho direito e esquerdo – PR), recuperação imediata (5 minutos após o exame de fundo de olho – RI) e recuperação tardia (5 minutos após a recuperação imediata – RT).

Para o cortisol salivar, foram coletadas três amostras da saliva do RNPT. A primeira coleta foi realizada antes do início do exame de fundo de olho (cortisol basal), a segunda, 30 minutos (cortisol resposta) após o término do exame, e a terceira amostra, 60 minutos após esse procedimento (cortisol recuperação).

Conforme rotina do serviço, os prematuros permaneceram contidos com um cueiro no berço ou incubadora durante todo o exame. Entre 60 e 90 minutos antes do procedimento, uma assistente de pesquisa administrou por três vezes uma gota do colírio tropicamida e fenilefrina em cada olho do prematuro para dilatação da pupila. A seguir, a mesma instalou os eletrodos cardíacos para mensuração da FC e realizou a primeira coleta de saliva (cortisol basal). Após estabilização da FC dentro dos parâmetros de normalidade, deu-se seguimento com a monitorização cardíaca e a filmagem da face do neonato (PB – 5 minutos) até o final da recuperação.

O oftalmologista realizou a instilação de colírio anestésico proximetacaína no olho direito do RNPT e, após 30 segundos, colocou o afastador ocular e procedeu ao exame com um oftalmoscópio binocular indireto (POD). Ao findar este exame, o oftalmologista aguardou 20 segundos e, a seguir, procedeu ao exame de fundo do olho esquerdo (POE) à semelhança do direito. O período de 20 segundos entre o exame do olho direito e o esquerdo foi solicitado ao oftalmologista para possibilitar a obtenção de imagens da mímica facial neonatal (MITCHELL et al., 2004).

Em seguida, o prematuro foi mantido na incubadora ou berço sem manipulação, e a assistente de pesquisa ou pesquisadora coletou a segunda e a terceira amostras de saliva 30 (cortisol resposta) e 60 (cortisol recuperação), minutos após o término do exame, respectivamente.

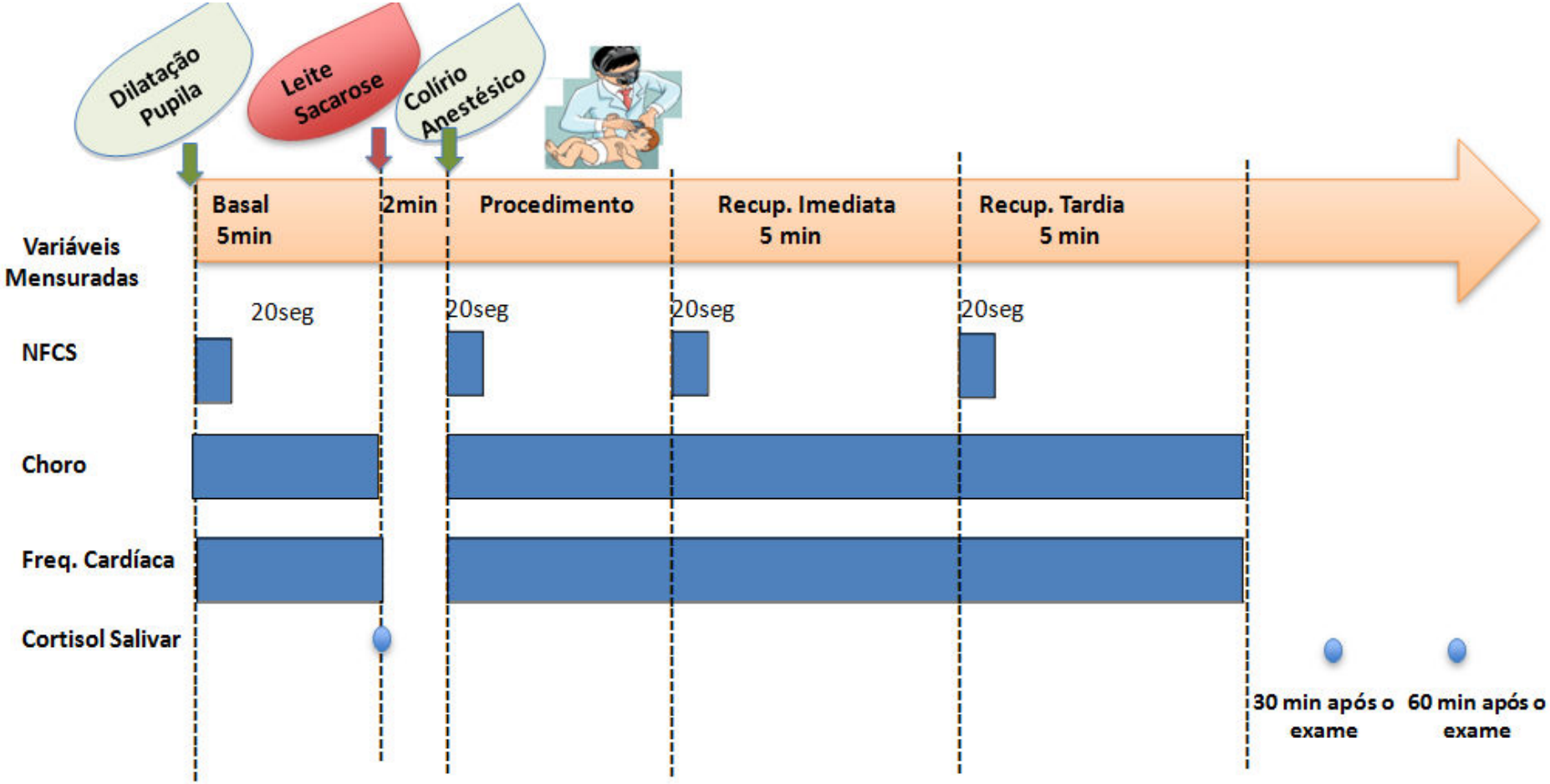


Figura 4 – Organograma de coleta de dados

4.8 Codificação das Imagens

4.8.1 Preparação dos Vídeos

Como medida de segurança, a pesquisadora realizou duas cópias das filmagens em um HD externo e outra em um notebook. Posteriormente, a pesquisadora assistiu a todos as filmagens com o objetivo de identificar falhas no processo de captação das imagens, durante a coleta de dados. Foram excluídos cinco vídeos, dois devido a problemas técnicos com ausência de imagem da face dos prematuros e três pela obstrução da imagem de algumas das fases durante a coleta de dados por um período superior a 20% do total de 100 segundos necessários para a codificação da atividade facial (CASTRAL, 2010). Estes mesmos vídeos foram excluídos da codificação do choro. A pesquisadora estruturou uma planilha no *Microsoft Office Excel*, identificando os períodos que deveriam ser codificados pelas assistentes de pesquisa para as variáveis da mímica facial e choro.

4.8.2 Treinamento dos Codificadores

Dois codificadores, uma enfermeira e uma doutoranda, receberam treinamento para codificação da mímica facial neonatal, em março de 2012, por uma pesquisadora *expert* em dor neonatal. Os codificadores foram considerados aptos para codificar após atingir um coeficiente Kappa de confiabilidade interobservador de, no mínimo, 80% (GRUNAU; FITZGERALD; ELLWOOD, 2001).

4.8.3 Confiabilidade Inter-Observador

A confiabilidade refere-se à dupla codificação das imagens do mesmo neonato para verificar a fidedignidade da mensuração realizada por um dos observadores (CASTRAL, 2007).

A estatística Kappa é bastante utilizada nestas situações e relaciona a proporção de concordâncias observadas com as esperadas pelo acaso (CASTRAL, 2012).

Para o cálculo da confiabilidade interobservador do estudo, selecionamos 20% da amostra coletada e utilizamos o programa Generalized Sequential Querier (GSEQ versão 5.0)

para calcular o coeficiente de Kappa, conforme estudo de Castral (2010). Uma assistente de pesquisa digitou os dados relacionados à mímica facial por meio de uma sintaxe própria do programa, realizou a compilação dos dados para correção de possíveis erros de digitação e, posteriormente, procedeu ao cálculo do coeficiente de concordância de Kappa. O coeficiente Kappa de confiabilidade interobservador para a mímica facial foi de 93%.

4.8.4 Análise dos Dados

Os dados foram digitados duplamente em uma planilha do EXCEL para garantir a análise de consistência dos dados. Após a comparação das planilhas e correção das divergências, os dados foram exportados para o software *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS (versão 19.0) para a realização dos testes estatísticos.

Os grupos foram nomeados no SPSS, como "1" e "2" durante a análise estatística para evitar a identificação da intervenção.

Para as variáveis quantitativas, utilizou-se a estatística descritiva (média e desvio-padrão), e para as variáveis qualitativas (ou categóricas) fez-se a distribuição das frequências. A normalidade das variáveis neonatais foi testada por meio do Teste de Kolmogorov-Smirnov. No caso de distribuição normal, para a comparação entre os grupos leite humano e sacarose das variáveis quantitativas idade gestacional, peso ao nascer, idade corrigida, idade pós-natal, número de experiências prévias nas 24 horas que antecederam o exame, foi realizado o Teste t-student. Para a comparação entre os grupos leite humano e sacarose das variáveis idade pós-natal e índice de Apgar, optamos pelo teste não paramétrico para duas amostras independentes, denominado de Mann-Whitney.

No caso das variáveis mímica facial, choro, FC e cortisol salivar, procedemos à Análise de Variância com Medidas Repetidas (RM-ANOVA). Inicialmente utilizamos o teste de Levene (*Levene's test for homogeneity*) para testar a homogeneidade das variáveis. Verificamos o pressuposto da esfericidade das matrizes de variância, essencial para realização deste tipo de análise (LIU, 2002; PALLANT, 2007). O pressuposto da esfericidade foi avaliado pelo teste de Mauchly (*Mauchly´s Test of Sphericity*). Pelo fato de a esfericidade não ter sido assumida, adotamos a análise multivariada, observando o valor de épsilon < 0,75 que retrata o grau em que a população atinge a pressuposição da esfericidade e reportamos o valor da estatística de Wilk´s Lambda. Para valores de épsilon > 0,75, adotamos a análise

univariada e reportamos a estatística de Hunh-Feldt (HF) ou Greenhouse-Geisser (GG) (LIU, 2002; PALLANT, 2007).

Para as variáveis categóricas, utilizamos o teste Qui-quadrado ou Teste exato Fisher. Para a caracterização dos prematuros e das mães, utilizamos a estatística descritiva (média, desvio-padrão, frequência).

4.9 Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, após anuência da Divisão de Enfermagem e dos serviços de Neonatologia e de Oftalmologia do hospital, sendo aprovado pelo Protocolo nº 1127/2010.

Atendendo aos aspectos éticos previstos na Resolução 196/96 (BRASIL, 1996), foi mantido o anonimato dos participantes e obtida a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice D) pela mãe do prematuro, antes de cada coleta dos dados. Em caso de mãe adolescente, também foi solicitada a autorização e assinatura do responsável.

Todos os RNPTs receberam uma intervenção para o alívio da dor aguda relacionada ao procedimento, respeitando-se os Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizados (BRASIL, 1995), além das atuais evidências de que os neonatos sentem dor durante o exame de fundo de olho e que há medidas efetivas disponíveis para reduzi-la. Assim, os prematuros submetidos ao exame de fundo de olho receberam sacarose ou leite humano.

4.10 Registro do Estudo

Seguindo recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir da plataforma internacional de registros de ensaios clínicos e o CONSORT 2010, *Consolidated Standards of ReportingTrials* (SCHULZ et al., 2010), a presente pesquisa foi registrada na base *Australian and New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCTR), vinculada à *International Clinical Trials Registry Plataform* (ICTRP) da OMS, com o protocolo ACTRN12611000375954, em fevereiro de 2011.

5 RESULTADOS

Os resultados estão organizados em duas seções. Na primeira, apresentamos a caracterização dos sujeitos da amostra trazendo dados relacionados às características de nascimento, clínicas e terapêuticas dos prematuros e sociodemográficas e obstétricas das mães, de acordo com o grupo de alocação. Na segunda seção, mostramos os dados referentes ao exame de fundo de olho e a reatividade à dor dos RNPTs, segundo as variáveis mímica facial, choro, FC e níveis de cortisol salivar.

5.1 Caracterização dos Sujeitos da Amostra

Do total de 128 RNPTs elegíveis para o exame de fundo de olho, no período de coleta dos dados, 37 (28,9%) não atenderam aos critérios de inclusão do estudo por apresentarem hemorragia peri-intraventricular de grau III ou IV (27), Apgar menor que 5 no 5º minuto de vida (4) e presença de ROP (4). Foram excluídos 35 (27,3%) prematuros pelos seguintes motivos: mãe ou responsável (27), transferência do RNPT para outros hospitais e recusa dos pais (2), jejum (1), instabilidade clínica (1) e alta hospitalar (1). Os 56 RNPTs restantes participaram da coleta de dados e foram randomizados para o GLH (n=28) ou GS (n=28). No entanto, cinco RNPTs do GS e três do GLH foram excluídos devido a problemas técnicos na coleta com perda de imagens da mímica facial (6) e amostra insuficiente de saliva para dosagem do cortisol salivar (2). Por fim, participaram da análise 23 RNPTs do GS e 25 do GLH.

A Figura 5 apresenta um fluxograma dos sujeitos do estudo, conforme recomendação do CONSORT (SCHULZ et al., 2010).

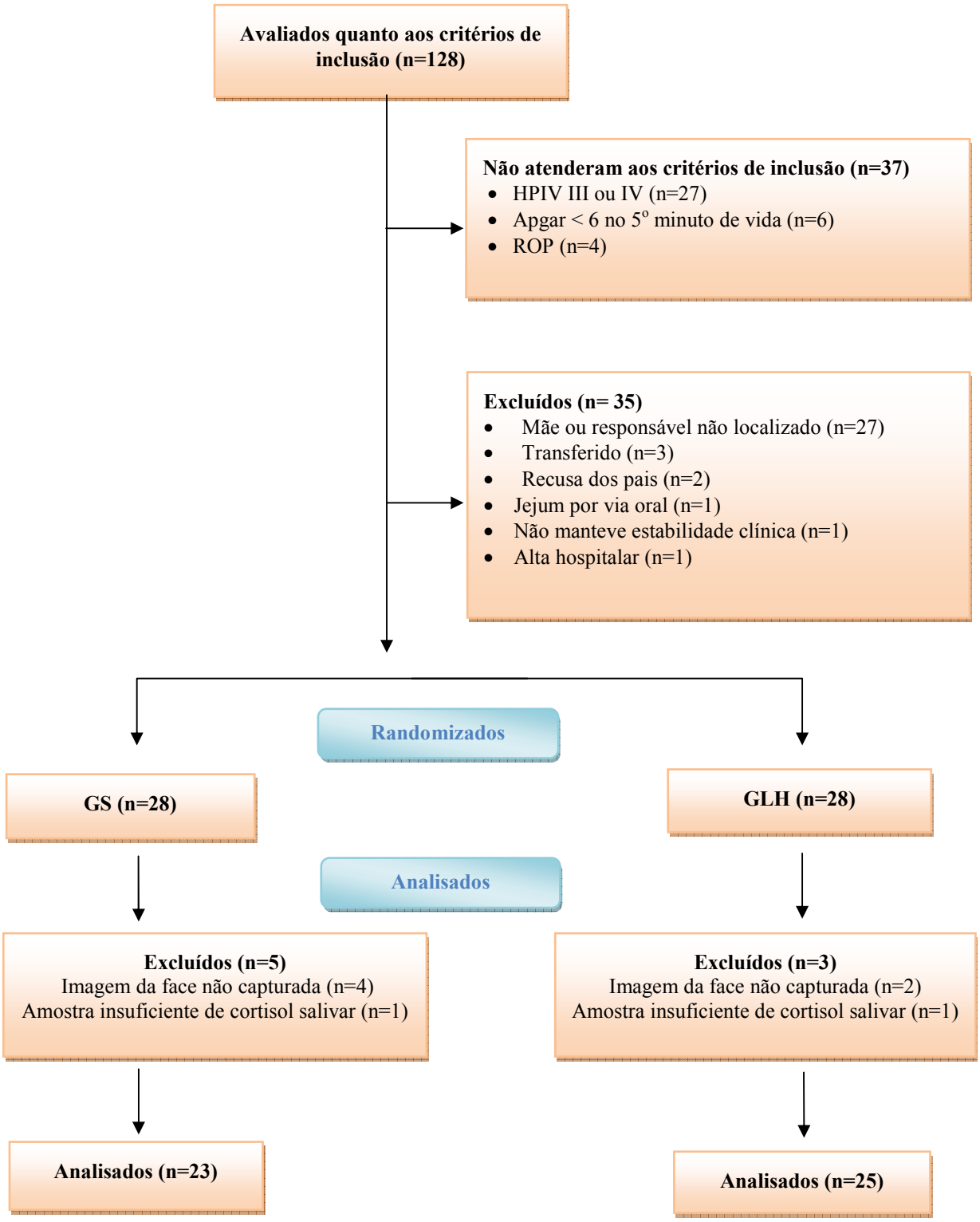


Figura 5 – Fluxo dos participantes do estudo, segundo recrutamento, randomização e análise dos dados, Ribeirão Preto, 2012

Ao nascimento, os RNPTs apresentaram peso médio de 1.296,0g (± 273,0) no GLH, e de 1.275,2g (± 305,3) no GS. A idade gestacional média foi de 210,0 dias (± 13,4) no GLH e 211,0 dias (± 15,7) no GS. Quanto ao índice de Apgar, a média no 1º minuto foi de 6,2 (± 2,4) no GLH e 6,8 (± 2,2) no GS e no 5º minuto de 8,8 (± 1,3) no GLH e 8,9 (± 1,2) no GS. No dia do exame de fundo de olho, os prematuros apresentaram idade corrigida média de 249,1 dias (± 16,0) no GLH e de 250,9 dias (± 13,4) no GS e idade pós-natal média de 39,0 dias (± 12,8) no GLH e 39,9 dias (± 17,6) no GS. Quanto às médias de tempo em que os RNPTs permaneceram internados na UTIN e UCIN, estas foram, respectivamente, de 14,7 (± 12,4) e 24,3 (± 9,8) dias no GLH e de 14,0 (± 18,3) e 23,0 (± 11,4) no GS (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos RNPTs, segundo dados de nascimento e os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Variáveis		**GLH**		**GS**		***p****
		$\bar{x}$	**DP**	$\bar{x}$	**DP**	
Peso ao nascer (g)		1275,2	273,0	1296,0	305,3	0,603[1]
Apgar 1ºminuto		6,2	2,4	6,8	2,2	0, 257[2]
Apgar 5º minuto		8,8	1,3	8,9	1,2	0,705[2]
Idade gestacional (dias)		210,0	13,4	211,0	15,7	0,240[1]
Idade corrigida (dias)		249,1	16,0	250,9	13,4	0,440[1]
Idade pós-natal (dias)		39,0	12,8	39,9	17,6	0,269[2]
Dias na UTIN		14,7	12,4	14,0	18,3	0,149[1]
Dias na UCIN		24,3	9,8	23,0	11,4	0,638[1]
		f	**%**	**f**	**%**	***p****
Sexo	Masculino	15	60,0	12	52,2	0,585[3]
	Feminino	10	40,0	11	47,8	
Tipo de parto	Cesárea	13	52,0	15	65,2	0,622[3]
	Normal	11	44,0	7	30,4	
	Fórceps	1	4,0	1	4,4	

$\bar{x}$= média, DP= desvio-padrão, [1] Teste t - student, [2] Mann-Whitney Test, [3] Teste Qui-Quadrado, *α=0,05

Os resultados do Teste t de student e Mann-Whitney mostraram que o peso ao nascimento, índice de Apgar, idade gestacional, idade corrigida, idade pós-natal do prematuro e tempo de internação não diferiram estatisticamente entre os grupos, sendo assim, comparáveis.

Em relação ao sexo, o masculino foi mais frequente no GLH (60,0%) e o feminino, no GS (52,2%). O parto cesáreo predominou tanto no GLH (52,0%) como no GS (65,2%). Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa nessas distribuições entre os dois grupos.

Até o dia do exame de fundo de olho, além da prematuridade, os RNPTs apresentaram os seguintes diagnósticos clínicos: desconforto respiratório precoce (n=34), icterícia neonatal (n=30), apneia (n=15), sepse (n=13), displasia broncopulmonar (n=12), doença da membrana hialina (n=11), HPIV grau I ou II (n=10), persistência do canal arterial (n=10), hipoglicemia (n=10), pneumonia (n=7), enterocolite necrosante (n=3), anemia (n=3), neutropenia (n=3), plaquetopenia (n=3), convulsões (n=2), desidratação (n=2), colestase (n=2), atelectasia (n=2), atresia duodenal (n=1) e meningite (n=1).

As medicações em uso pelos RNPTs de ambos os grupos de alocação no dia da coleta foram: polivitaminas (n=46), sulfato ferroso (n=28), espirinolactona (n=14), aminofilina (n=4), fosfato tribásico de cálcio (n=4), solução de NaCl 20% (n=4), vitamina A (n=3), vitamina D (n=3), hidroclorotiazida (n=3), vancomicina (n=2), amicacina (n=2), tinidazol (n=2), violeta genciana (n=2), domperidona (n=2), miconazol (n=2), neomicina (n=1), solução de KCL (n=1), ranitidina (n=1) e sulfadiazina (n=1).

A Tabela 2 mostra a distribuição dos prematuros quanto à alimentação e terapêutica utilizadas, no dia da coleta de dados. Cabe informar que o mesmo RNPT podia ser alimentado por mais de uma técnica de alimentação, processando-se o dado de forma não excludente, motivo pelo qual o total registrado nesse dado ultrapassa a amostra em cada grupo de alocação.

Tabela 2 – Distribuição dos prematuros em relação ao tipo e técnica de alimentação e uso de oxigenoterapia e terapia intravenosa, no dia da coleta do exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Variáveis		**GLH**		**GS**		***p***
		f	**%**	**f**	**%**	
Tipo de alimentação	AME	3	12,0	0	0,0	
	AA	14	56,0	11	47,8	0,130[2]
	AM	8	32,0	12	52,2	
Técnica de alimentação[3]	Seio materno	7	28,0	8	34,8	0,613[2]
	Sonda	10	40,0	10	43,5	0,807[2]
	BI	6	24,0	4	17,4	0,727[1]
	Copo	5	20,0	3	13,0	0,703[1]
	Mamadeira	4	16,0	6	26,1	0,487[1]
Oxigenoterapia	Sim	8	32,0	5	21,7	0,424[2]
	Não	17	68,0	18	78,3	
Terapia intravenosa	Sim	1	4,0	1	4,3	1,000[1]
	Não	24	96,0	22	95,7	

[1] Teste Exato de Fisher, [2] Teste Qui-quadrado, [3] Categorias não são mutuamente exclusivas, AME= aleitamento materno exclusivo, AA= aleitamento artificial, AM= aleitamento misto, BI= bomba de infusão.

A maioria dos prematuros, em ambos os grupos, se alimentava com leite artificial, sendo 14 (56,0%) no GLH e 11 (47,8%) no GS. Em relação à técnica de alimentação, predominou o uso da sonda, sendo 10 (43,0%) no GLH e 10 (43,5%) no GS. Ressaltamos que o mesmo prematuro podia estar utilizando uma ou mais dessas técnicas de alimentação.

Na ocasião da coleta de dados, alguns prematuros fizeram uso de oxigênio inalatório (cateter nasal) em concentração mínima (<0,5ml/min), sendo 05 (21,7%) do GS e 08 (32,0%) do GLH. No dia da coleta de dados, somente 01 (4,3%) RNPT do GS e 01 (4%) do GLH faziam uso de terapia intravenosa.

Os resultados do Teste Exato de Fisher revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa quanto a técnicas de alimentação e ao uso de oxigenoterapia e de terapia intravenosa entre os prematuros do GLH e GS.

A Tabela 3 contém as características sociodemográficas das mães, segundo cidade de procedência, nível de escolaridade, tipo de vínculo empregatício e estado civil.

Tabela 3 – Caracterização das mães dos prematuros, segundo variáveis sociodemográficas, de acordo com os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Variáveis		**GLH**		**GS**	
		f	**%**	**f**	**%**
Procedência	Ribeirão Preto	11	44,0	7	30,5
	Outras cidades do Estado de SP	13	52,0	13	56,5
	Outros Estados	1	4,0	3	13,0
Escolaridade	Básico	3	12,0	2	8,7
	Médio	17	68,0	12	52,2
	Fundamental	5	20,0	6	26,1
	Superior	0	0	3	13,0
Vínculo empregatício	Desempregada	0	0,0	1	4,4
	Com vínculo	8	32,0	7	30,4
	Autônoma	1	4,0	0	0,0
	Do lar	9	36,0	12	52,2
	Estudante	7	28,0	3	13,0
Estado Civil	Solteira	10	40,0	2	8,7
	Casada	6	24,0	9	39,1
	Amasiada	9	36,0	11	47,8
	Viúva	0	0,0	1	4,4

f = frequência absoluta, % = porcentagem, SP = São Paulo

A maioria das mães era procedente de outros municípios do Estado de São Paulo, sendo 13 (56,5%) do GS e 13 (52,0%) do GLH. Em relação à escolaridade, a maior parte das mães completou o ensino médio, sendo 12 (52,2%) no GS e 17 (68,0 %) no GLH. Quanto ao vínculo empregatício, a maioria das mães relatou ser do lar, sendo 12 (52,2%) no GS e 09 (36,0%) no GLH. Quanto ao estado civil, a maior parte das mães (47,8%) do GS era amasiada, enquanto a maioria das mães do GLH (40,0%) era solteira.

Em relação aos procedimentos dolorosos nas últimas 24 horas que antecederam a coleta de dados, somente 03 (13,0%) prematuros foram submetidos a algum procedimento doloroso no GS e 04 (16,0%) no GLH. Os procedimentos dolorosos mais frequentes foram sondagem orogástrica, venopunção, vacinação e remoção de adesivos; todos sem qualquer intervenção para o alívio da dor.

5.2 Dados Relativos ao Procedimento Doloroso

É importante ressaltar que o mesmo RNPT pode ter realizado o exame de fundo de olho mais de uma vez, caso fosse necessário acompanhar o desenvolvimento da retina avaliada pelos oftalmologistas. Mas para a pesquisa, cada RNPT realizou o exame uma única vez.

Em relação ao número de avaliações do exame de fundo de olho, a maioria dos RNPTs fez a primeira avaliação no dia da coleta de dados, sendo 21 (84,0%) no GLH e 14 (60,9%) no GS. Somente 01 (4,3%) RNPT do GLH realizou duas avaliações, enquanto no GS foram 07 (30,4%). Três (12,0%) RNPTs do GLH realizaram três avaliações e 02 (8,7%), no GS. A Tabela 4 mostra a média de exposição dos RNPTs ao exame de fundo de olho até a data da coleta de dados e a duração do exame atual em segundos, com os respectivos valores de *p* nos testes estatísticos.

Tabela 4 – Estatística descritiva referente ao número de exames do fundo de olho realizados pelos RNPTs, antes da coleta de dados, e duração do exame atual em segundos (s), de acordo com os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Variáveis	GLH					GS					*p**
	$\bar{x}$	DP	Md	Mín	Máx	$\bar{x}$	DP	Md	Mín	Max	
Exames do fundo de olho	1,3	0,7	1,0	1,0	3,0	1,5	0,7	1,0	1,0	3,0	0, 131[1]
Duração do Exame atual (s)	320,2	140,9	319,0	95,0	635,0	326,4	145,9	322,0	97,0	610,0	0,851[2]

$\bar{x}$= média, Sd= desvio-padrão, Md= mediana, Mín= mínimo, Máx= máximo, [1] Mann-Whitney Test, [2] Teste t-student, * α=0,05

Os RNPTs do GLH realizaram uma média de 1,3 (± 0,7) exame e os do GS uma média de 1,5 (± 0,7). Constatamos que não houve diferença significativa entre os grupos em relação à quantidade de exames de fundo de olho realizados até o dia da coleta de dados.

Quanto à duração do atual exame de fundo de olho, em ambos os grupos este durou cerca de 300 segundos, ou seja, cinco minutos, e não houve diferença estatística entre os dois grupos (*p*=0,851). O menor tempo de duração do exame no GLH foi de 95 segundos, ao passo que no GS foi de 97 segundos. O maior tempo de duração do exame foi de 637 segundos para o GLH e 610 segundos para o GS.

5.3 Reatividade dos Prematuros ao Exame de Fundo de Olho

5.3.1 Indicadores Comportamentais

5.3.1.1 Mímica facial

Com relação à mímica facial, utilizamos duas ações faciais do NFCS (fronte saliente e sulco nasolabial aprofundado) para avaliar a resposta do RNPT à dor nos 20 segundos finais de cada período da coleta (PB, POD, POE, RI, RT), para ambos os grupos de alocação.

Os dados da Tabela 5 mostram a estatística descritiva referente à duração, em segundos, da fronte saliente para cada período da coleta de dados.

Tabela 5 – Duração em segundos (s) e porcentagem média (%) de tempo da fronte saliente dos RNPTs durante o procedimento de coleta de dados, segundo os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012

Fronte saliente	**PB**		**POD**		**POE**		**RI**		**RT**	
	GLH	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**
Presente										
Duração (s)	62	4	402	341	421	357	197	137	151	56
%	12,0	1,0	80,0	70,0	84,0	78,0	39,0	30,0	30,0	12,0
Ausente										
Duração (s)	438	449	15	15	0	14,0	303	319	349	404
%	88,0	97,0	3,0	3,0	0	3,0	61,0	69,0	70,0	88,0
Não visível										
Duração (s)	0	7	83	104	79	89	0	4	0	0
%	0,0	2,0	17,0	27,0	16,0	19,0	0,0	1,0	0,0	0,0

GLH= grupo leite humano, GS= grupo sacarose, PB= basal, POD= procedimento olho direito, POE= procedimento olho esquerdo, RI= recuperação imediata, RT= recuperação tardia

Observamos que, em todos os períodos da coleta de dados, os RNPTs de ambos os grupos apresentaram fronte saliente, mesmo no PB embora em menor tempo. A duração da fronte saliente foi maior no POD e POE, em ambos os grupos de alocação, sendo 402 (80,0%) segundos no GLH e 341 (70, 0%) no GS e 421 (84,0%) no GLH e 357 (78,0%) no GS, respectivamente.

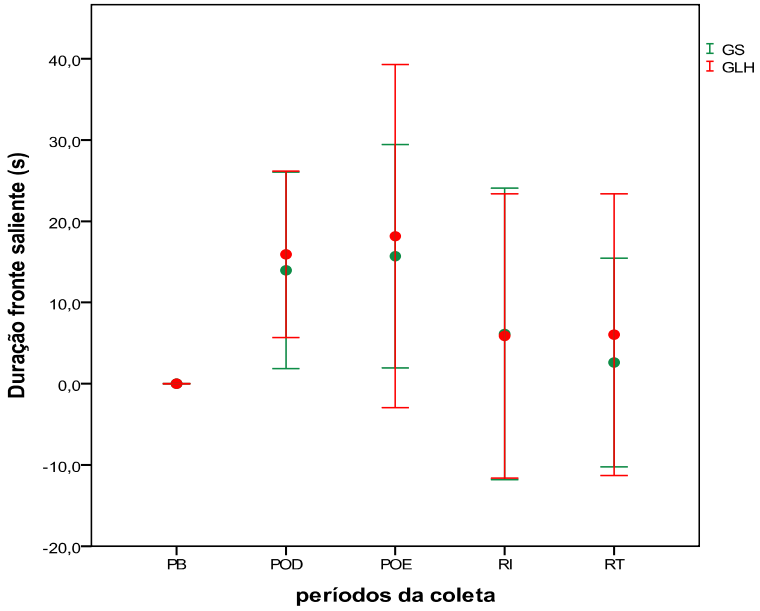


Gráfico 1 – Duração, em segundos, da ocorrência de fronte saliente, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

O Gráfico 1 mostra que os RNPTs de ambos os grupos manifestaram a fronte saliente com o início do exame, POD e POE, até o término do mesmo, na RI e RT, não retornando à condição basal. Durante o POD e POE, houve presença da fronte saliente com valores superiores a 70%.

Na comparação da duração da fronte saliente intrasujeitos, houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,093, F=105,18, *p*=0,000], ou seja, a duração da fronte saliente diferiu entre os períodos da coleta. A duração da fronte saliente foi maior no POD e POE em relação ao PB (*p*=0,000) e RT e RI (p=0,000). Houve diferença entre o PB e RI (p=0,000) e PB e RT (p=0,047). Não houve diferença entre o POD e o POE (*p*=0,331) e entre o RT e RI (*p*=0,065).

Ao comparar os grupos, a duração da fronte saliente não diferiu [*Wilk's Lamba*=0,918, F=0,960, *p*=0,241), ou seja, a administração de leite humano ou sacarose não interferiu na duração da manifestação da fronte saliente pelos RNPTs, nos períodos da coleta.

Os dados da Tabela 6 mostram a estatística descritiva referente à duração, em segundos, do sulco nasolabial para cada período da coleta de dados.

Tabela 6 – Duração em segundos (s) e porcentagem média (%) de tempo do sulco nasolabial dos RNPTs durante o procedimento de coleta de dados, segundo os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012

Sulco nasolabial	**PB**		**POD**		**POE**		**RI**		**RT**	
	GLH	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**	**GLH**	**GS**
Presente										
Duração (s)	30	20	350	365	359	317	102	37	108	29
%	6,0	4,0	70,0	77,0	74,0	73,0	20,0	10,0	22,0	6,0
Ausente										
Duração (s)	470	412	44	11	43	13	398	409	392	431
%	94,0	90,0	9,0	2,0	8,0	3,0	80,0	83,0	78,0	94,0
Não visível										
Duração (s)	0	28	106	84	98	130	0	14	0	0
%	0,0	6,0	21,0	21,0	18,0	24,0	0,0	7,0	0,0	0,0

GLH= grupo leite humano, GS= grupo sacarose, PB= basal, POD= procedimento olho direito, POE= procedimento olho esquerdo, RI= recuperação imediata, RT= recuperação tardia

Observamos que, em todos os períodos da coleta de dados, os RNPTs de ambos os grupos apresentaram sulco nasolabial, inclusive no período basal. A duração do sulco nasolabial foi maior no POD e POE, em ambos os grupos de alocação, sendo respectivamente 350 (70,0%) segundos e 359 (74,0%) no GLH e 365 (77,0%) e 317 (73,0%) no GS. Durante o POD e POE, houve presença do sulco nasolabial com valores superiores a 73%.

Tais dados estão apresentados no gráfico que se segue, onde constatamos uma variabilidade na duração da presença do sulco nasolabial entre os RNPTs dos dois grupos de alocação.

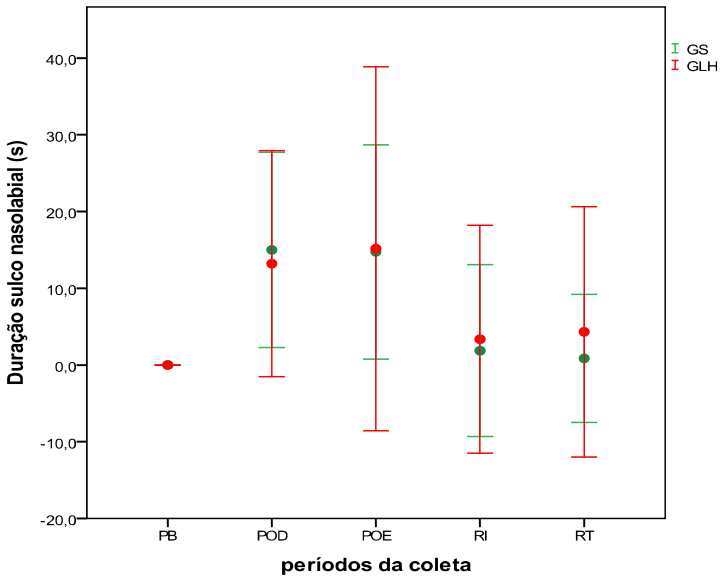


Gráfico 2 – Duração, em segundos, da ocorrência do sulco nasolabial, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

O Gráfico 2 mostra que os RNPTs de ambos os grupos manifestaram o sulco nasolabial com o início do exame, POD e POE, até o término do mesmo, na RI e RT, embora com duração distinta, conforme o que se segue.

Na comparação da duração do sulco nasolabial intrasujeitos, houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,141, F=65,68, *p*=0,000], ou seja, a duração da manifestação do sulco nasolabial diferiu entre os períodos da coleta. A duração do sulco nasolabial foi maior no POD e POE em relação ao PB (*p*=0,000) e RT e RI (*p*=0,051). Não houve diferença entre o PB e RI (*p*=0,348) e entre o PB e RT (p=0,622). Não houve diferença entre o POD e o POE (*p*=0,357) e entre o RT e RI (*p*=0,321).

Ao comparar os grupos, não houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,883, F=1,43, *p*=0,241), ou seja, a administração de leite humano ou sacarose não influenciou na duração da manifestação do sulco nasolabial pelos RNPTs, nos períodos da coleta.

A seguir, o Gráfico 3 mostra que houve grande variabilidade do escore do NFCS em todos os períodos da coleta em ambos os grupos, com alguns prematuros fora das amplitudes semiquartílicas (*outliers*).

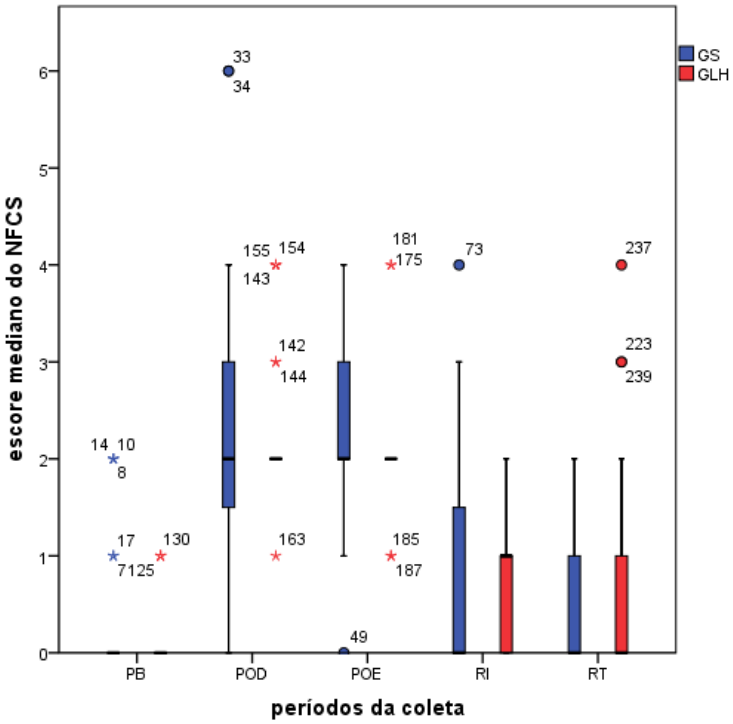


Gráfico 3 – Distribuição dos valores medianos, amplitudes semiquartílicas, mínimos e máximos do escore do NFCS em cada período de coleta de dados, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

No PB, com exceção de alguns RNPTs, o escore mediano do NFCS foi igual a 0, em ambos os grupos. No POD e POE, a mediana foi 2,0 nos dois grupos. Na RI no GLH, a mediana foi 1,0, enquanto no GS foi 0,0. Na RT foi zero em ambos os grupos. Tanto no GS como no GLH, a mediana foi de 1,0 em relação ao escore do NFCS. O percentil 75 foi de 2,0 no POD e POE para ambos os grupos de alocação. Para a porcentagem média do escore da NFCS no PB, 78,3% e 88,0% dos RNPTs apresentaram escore zero no GS e GLH, respectivamente. No POD para o GLH, a maioria (72,0%) apresentou escore 2, enquanto 16% apresentaram escore 4. No GS, 52,2% apresentaram escore 2, enquanto 17,4% apresentaram escore 4. Para o GS, 8,7% de RNPTs apresentaram escore 6.

Para o POE, 56,5% obtiveram escore 2 e 17,4% no GS, enquanto no GLH 84,0% e 8,0% obtiveram escore 2 e 4, respectivamente. Na RI, 48,0% no GLH e 52,2% no GS não apresentaram alteração na atividade facial, porém, 4,0% no GLH e 17,4% no GS obtiveram escore 2. Na RT, 64,0% do GLH e 69,6% do GS não apresentaram alteração na atividade facial, mas 4,0% do GLH apresentaram escore 4 e 8,7% do GS escore 2.

Utilizamos a RM-ANOVA para comparar os escores médios do NFCS entre os grupos, GLH e GS, e entre os períodos da coleta. Verificamos que houve diferença estatisticamente significante intrasujeitos [*Wilk's Lambda*=0,137, F=67,62, *p*=0,000), ou seja, os escores do NFCS diferiram entre os períodos da coleta. O escore médio do NFCS foi maior no POD e POE em relação ao PB (*p*=0,000) e RT e RI (*p*=0,000). Não houve diferença entre PB e RI (*p*=0,125) e PB e RT (*p*=1,00). Não houve diferença entre o POD e o POE (*p*=0,148) e entre o RT e RI (*p*=0,285).

No entanto, ao compararmos o escore médio do NFCS entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,924, F=0,884, *p*=0,481).

5.3.1.2 Choro

O choro foi avaliado continuamente, em todos os períodos da coleta de dados (PB, PR, RI, RT). Os dados da Tabela 7 mostram a estatística descritiva referente à duração média, em segundos, do choro apresentado pelos RNPTs para cada período da coleta de dados.

Verificamos que os RNPTs de ambos os grupos choraram durante o exame de fundo de olho e após o término do mesmo. Houve grande variabilidade na duração do choro no PR, em ambos os grupos.

Tabela 7 – Duração média do choro, em segundos, e respectivos desvios-padrão, valores mínimo e máximo dos RNPTs durante os períodos de coleta de dados, de acordo com os grupos de alocação, Ribeirão Preto-SP, 2012

Períodos da coleta	$\bar{x}$	**DP**	**Mín**	**Máx**
PB				
GLH (n=25)	2,6	9,4	0,0	46,0
GS (n=23)	5,1	11,3	0.0	40,0
PR				
GLH (n=25)	181,2	93,8	52,0	489,0
GS (n=23)	164,3	71,9	50,0	328,0
RI				
GLH (n=25)	9,3	10,9	0,0	42,0
GS (n=23)	17,9	29,8	0,0	136,0
RT				
GLH (n=25)	2,7	10,6	0,0	52,0
GS (n=23)	11,7	30,8	0,0	143,0

$\bar{x}$ = média, DP= desvio-padrão, Min= mínimo, Máx= máximo, GLH= grupo leite humano, GS= grupo sacarose, PB= basal, PR=procedimento, RI= recuperação imediata, RT= recuperação tardia

Ao comparar a média da duração do choro intrasujeitos, houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,153, F=3,44, *p*=0,000], ou seja, a duração do choro diferiu entre os períodos da coleta. A duração média do choro foi maior no PR em relação ao PB (*p*=0,000) e RI e RT (*p*=0,051). Não houve diferença entre o PB e RI (*p*=0,860) e RT (*p*=1,00). Não houve diferença entre o RT e RI (*p*=1,000). Na RT, os RNPTs do GLH retornaram aos valores médios do choro próximo ao basal, diferente do GS.

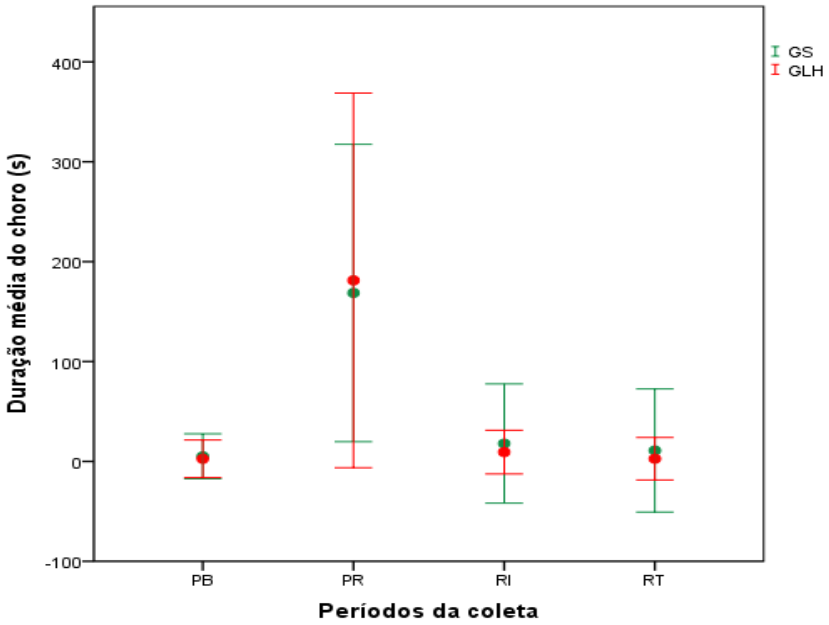


Gráfico 4 – Duração média do choro, em segundos, e respectivos desvios-padrão, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Em relação aos grupos, a duração média do choro não diferiu estatisticamente [*Wilk's Lambda*=0,964, F=3,44, *p*=0,656), ou seja, a administração de leite humano ou sacarose não influenciou na duração média do choro, nos períodos da coleta.

5.3.2 Indicadores Fisiológicos

5.3.2.1 Frequência cardíaca

A FC foi registrada minuto a minuto em cada período da coleta (PB, PR, RI e RT).

Tabela 8 – Valores médios e desvios-padrão, valores mínimos e máximos da frequência cardíaca (bpm) dos RNPTs nos períodos da coleta, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Períodos da coleta	$\bar{x}$	**DP**	**Mín**	**Máx**
PB				
GLH (n=25)	142,7	13,6	114,0	166,0
GS (n=23)	143,4	8,4	128,0	162,0
PR				
GLH (n=25)	177,2	15,5	144,0	207,0
GS (n=23)	180,7	18,1	145,0	213,0
RI				
GLH (n=25)	153,8	16,8	120,0	191,0
GS (n=23)	156,5	17,4	126,0	209,0
RT				
GLH (n=25)	147,6	12,9	116,0	177,0
GS (n=23)	147,6	12,0	123,0	173,0

DP= desvio-padrão, Mín= mínimo; Máx= máximo; GLH= grupo leite humano, GS= grupo sacarose, PB= basal; PR= procedimento; RI= recuperação imediata; RT= recuperação tardia

De acordo com a Tabela 8, os RNPTs de ambos os grupos apresentaram FC média dentro da faixa de normalidade no PB, RI e RT. Verificamos um aumento de 34,5bpm na FC média do basal para o PR no GLH e de 37,3bpm no GS. Após o término do procedimento (RI), houve uma redução de 23,4bpm no GLH e de 24,2bpm no GS. Na RT, os RNPTs de ambos os grupos retornaram aos valores médios da FC próximos ao basal.

Do total de 48 prematuros, 43 (89,6%), sendo 21 do GS e 22 do GLH, apresentaram FC acima de 160bpm durante o PR. Na RI, 13 (27,1%) RNPTs apresentaram FC superior a 160bmp, sendo 08 do GS e 05 do GLH. Na RT, 08 (16,7%) RNPTs permaneceram com a FC superior a 160bpm, sendo 04 do GS e 04 do GLH, ou seja, após o sexto minuto do término do exame do fundo de olho, alguns RNPTs permaneceram com FC acima de 160 bpm.

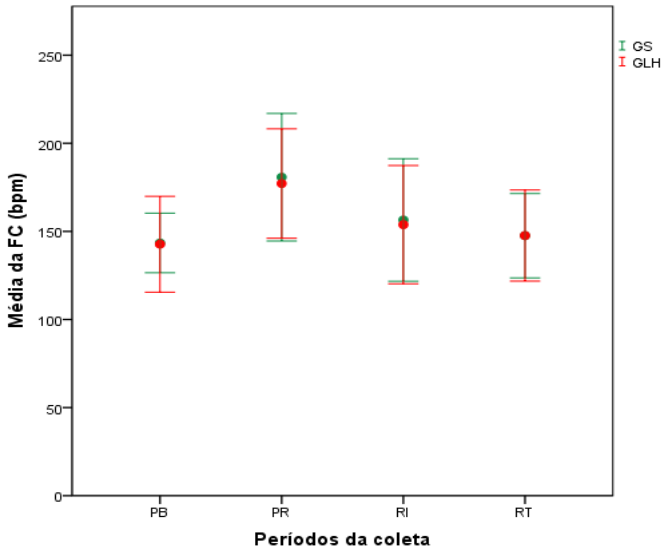


Gráfico 5 – Valores médios e respectivos desvios-padrão da FC (bpm) dos RNPTs, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

Ao compararmos a média da FC intrasujeitos, houve diferença estatisticamente significante [*Wilk's Lambda*=0,173, F=3,44, *p*=0,000], ou seja, a FC diferiu entre os períodos da coleta. A FC média foi significativamente maior no PR em relação ao PB, RI e RT (p=0,000). Em relação ao PB também houve diferença na RI (*p*=0,000), mas não na RT (*p*=0,767). Não houve diferença entre o RT e RI (p=0,074).

Em relação aos grupos, a média da FC não diferiu estatisticamente [*Wilk's Lambda*=0,977, F=3,44, *p*=0,792), ou seja, a administração de leite humano ou sacarose não influenciou na média da FC, nos períodos da coleta.

5.3.2.2 Cortisol salivar

O cortisol salivar foi avaliado antes de iniciar o procedimento (cortisol salivar basal); 30 minutos após o término do procedimento (cortisol salivar resposta) e 60 minutos após o término do procedimento (cortisol salivar recuperação).

Os valores mínimos, máximos, médios e respectivos desvios-padrão dos níveis de cortisol salivar dos RNPTs, nos três períodos da coleta, encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 – Valores mínimos, máximos, médios e respectivos desvios-padrão do nível de cortisol salivar (nmol/L) dos RNPTs, nos três períodos da coleta. Ribeirão Preto-SP, 2012

Períodos da coleta	$\bar{x}$	**DP**	**Mín**	**Máx**
Basal				
GLH (n=25)	35,7	16,0	11,2	78,7
GS (n=23)	39,9	21,9	12,6	109,2
Resposta				
GLH (n=25)	48,0	18,6	12,9	78,8
GS (n=23)	46,6	16,5	16,1	81,8
Recuperação				
GLH (n=25)	53,9	23,4	11,9	119,0
GS (n=23)	50,2	22,9	25,3	128,8

Resposta= 30 min após o procedimento; Recuperação= 60 min após o procedimento

Aos 30 minutos após o exame de fundo de olho, houve uma variação no nível do cortisol salivar de 12,3nmol/L no GLH e de 6,7nmol/L no GS em relação ao basal e, depois de 60 minutos do término do exame de fundo de olho, esta variação foi de 18,2nmol/L no GLH e de 10,3nmol/L no GS.

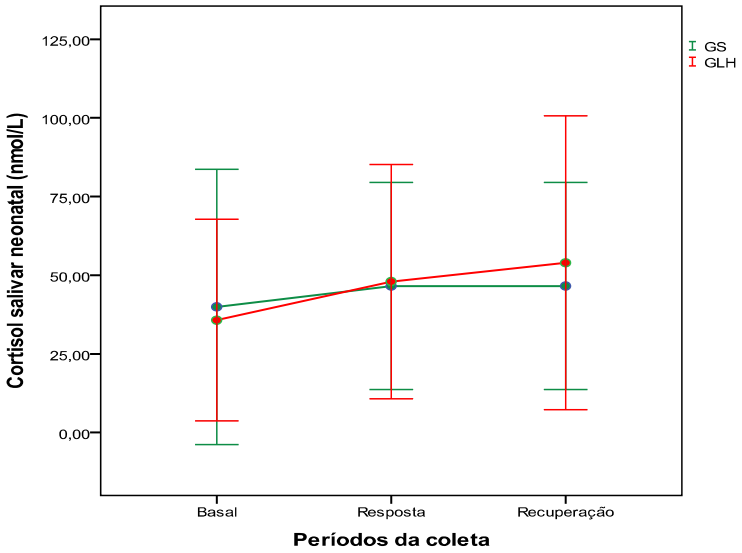


Gráfico 6 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do nível de cortisol salivar neonatal (nmol/L) dos RNPTs, durante os períodos da coleta de dados para o exame de fundo de olho, segundo os grupos de alocação. Ribeirão Preto-SP, 2012

A diferença do nível do cortisol salivar neonatal foi estatisticamente significativa intrasujeitos [*Wilk's Lambda*=0,782, F=2,45, *p*=0,004], ou seja, o cortisol salivar diferiu entre os períodos da coleta. As concentrações médias do cortisol-resposta e recuperação foram maiores do que o basal (*p*=0,044 e *p*=0,004, respectivamente). Não houve diferença entre a concentração do cortisol salivar resposta e recuperação (p=1,000).

Ao compararmos os níveis médios do cortisol salivar entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significante [Wilk's Lambda=0,978, F=2,45, *p*=0,612), ou seja, a administração de leite humano ou sacarose não influenciou na concentração média do cortisol salivar dos RNPTs, nos períodos da coleta.

6 DISCUSSÃO

O delineamento adotado, ensaio clínico randomizado com cegamento dos participantes e assistentes de pesquisa que administraram a intervenção e que coletaram e analisaram os dados, nos permitiu investigar a efetividade do leite humano em comparação com a sacarose 25% para o alívio da dor em RNPTs submetidos ao exame de fundo de olho, para diagnóstico precoce da ROP.

Segundo Sun et al. (2010), as pesquisas relacionadas ao alívio da dor no exame de fundo de olho têm como foco de estudo três temáticas de investigação: a efetividade da sacarose (BOYLE et al., 2006; GAL et al., 2005; GRABSKA et al., 2005; MITCHELL et al., 2004) ou glicose (OLSSON; ERIKSSON, 2011) em comparação com a água estéril, a efetividade dos colírios anestésicos (COGEN et al., 2011; MARSH et al., 2005) e a efetividade do cuidado desenvolvimental (KLEBERG et al., 2008; RUSH et al., 2005). O presente estudo é o primeiro a investigar o efeito do leite humano no alívio da dor, em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP.

O principal achado desta pesquisa foi que o efeito do leite humano no alívio da dor, decorrente do exame de fundo de olho, não diferiu estatisticamente da sacarose, ao avaliarmos a duração da presença de fronte saliente [*Wilk's Lamba*=0,918; F=0,960, *p*=0,241], do sulco nasolabial [*Wilk's Lambda*=0,883; F=1,43, *p*=0,241] e do choro [*Wilk's Lambda*=0,964; F=3,44, *p*=0,656], e o escore médio do NFCS adaptado ao considerar essas duas ações da mímica facial [*Wilk's Lambda*=0,924; F=0,884, *p*=0,481], a FC [*Wilk's Lambda*=0,977; F=3,44, *p*=0,792] e a concentração de cortisol salivar [Wilk's Lambda=0,978; F=2,45, *p*=0,612]. Assim, rejeitamos a hipótese alternativa do estudo de que o leite humano possui efeito superior ao da sacarose na redução das respostas biocomportamentais de dor em RNPTs submetidos ao exame de fundo de olho.

Ao longo dos últimos anos, foram desenvolvidas diretrizes científicas e recomendações para a prática clínica na prevenção e avaliação da dor neonatal (ANAND, 2001; ANAND et al., 2006; LAGO et al., 2009; MEEK, 2012; SPENCE et al., 2010) com o objetivo de contribuir para a melhoria do controle da dor no neonato (BUENO, 2011) e minimizar os efeitos deletérios em longo prazo decorrentes de procedimentos dolorosos (ANAND, 2001).

O tratamento da dor em recém-nascidos visa a minimizar a experiência de dor e maximizar a capacidade de enfrentamento e recuperação da experiência dolorosa, mantendo a melhor relação risco-benefício do tratamento (CARBAJAL; NGUYEN-BOURGAIN; ARMENGAUD, 2008).

A dificuldade de avaliação e mensuração da dor em neonatos constitui-se em um dos maiores desafios na assistência em Neonatologia em razão da ausência da comunicação verbal desses bebês, dos seus diferentes níveis cognitivos e das suas reações similares aos inúmeros tipos de estímulos, tornando subjetiva a mensuração da dor. Daí emerge a importância de se desenvolverem recomendações baseadas em evidências científicas para a prática clínica que podem ser inseridas no contexto hospitalar, de modo a incluir estratégias de disseminação sobre intervenções efetivas na redução da dor no neonato, tendo a enfermagem neonatal papel relevante nessa assistência pela sua atuação direta no cuidado a essa clientela e de forma contínua nas 24 horas do dia.

Tanto a sacarose como o leite humano são intervenções bastante estudadas e com efetividade comprovada para minimizar a dor aguda em RNPT (SHAH; ALIWALAS; SHAH, 2006; STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010), no entanto, são ainda escassos os estudos que investigam tais intervenções no exame de fundo de olho.

Uma revisão sistemática atual sobre a sacarose (STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010) encontrou cinco estudos que testaram o seu efeito na redução da dor, durante o exame de fundo de olho em RNPT. Dos estudos analisados, dois verificaram que a sacarose 24%, sozinha ou combinada à chupeta, não reduziu a duração do choro e o aumento da FC quando comparada ao grupo controle. No entanto, a sacarose resultou em uma queda significativamente menor da saturação de oxigênio em comparação ao grupo controle, quando os resultados desses dois estudos foram analisados em uma metanálise [WMD -2.58 (95% IC -4,94; -0,23)]. Com relação ao escore de dor, quatro dos cinco estudos analisados utilizaram o PIPP para avaliar a dor, sendo que dois encontraram que houve uma redução significativa dos escores da PIPP, o que não foi constatado em outros dois estudos. Ao combinar os resultados desses estudos em uma metanálise, constatamos que a sacarose não reduziu os escores da PIPP em relação ao grupo controle, durante o exame de fundo de olho [WMD -0, 65 (95% IC -1,88; 0,59)].

Quanto à concentração de sacarose nos estudos relacionados ao exame de fundo de olho, é interessante verificar que 2ml de sacarose 24% reduziram os escores de dor do PIPP (p=0,01), durante a inserção do espéculo (GAL et al., 2005), enquanto a mesma quantidade de sacarose 33% não promoveu a redução do escore do PIPP (p=0,321) em comparação com o uso de água estéril (BOYLE et al., 2006).

Em um estudo mais recente, a administração de doses repetidas de 0,1ml de sacarose 24% combinada com a chupeta para aliviar a dor, decorrente do exame de fundo de olho, resultou na diminuição dos escores da PIPP durante o procedimento (p=0,077) (O'

SULLIVAN et al., 2010), porém, semelhante ao estudo de Gal et al. (2005), o efeito da sacarose não se manteve após o procedimento. Ainda, a combinação da sacarose 24% à sucção não nutritiva também promoveu a redução nos escores de dor (*p*=0,03) (O' SULLIVAN et al., 2010).

As diretrizes brasileiras para realização do exame de fundo de olho incluem o colírio anestésico e o uso da glicose, não discriminando a dose a ser utilizada, limitando-se em recomendá-lo (ZIN et al., 2007), enquanto a Sociedade Canadense de Dor recomenda o uso de anestésicos locais, chupeta, contenção e sacarose (JEFFERIES, 2010). Neste estudo, optamos pelo uso de uma dose única de sacarose 25% de acordo com o peso do RNPT como grupo controle ativo, por ser protocolo para o manejo da dor no serviço neonatal investigado, apesar de não haver evidência suficiente sobre seu efeito no alívio da dor decorrente do exame de fundo de olho, mas ser eficaz em outros procedimentos dolorosos, conforme apontado anteriormente.

O efeito analgésico do leite humano já foi comparado à sacarose ou glicose, placebo e posicionamento em procedimentos dolorosos como a punção de calcâneo (BUENO et al., 2012; STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010) e venosa (STEVENS; YAMADA; OHLSSON, 2010) em neonatos com prematuridade limítrofe, sendo esta investigação a primeira que testa seu efeito no alívio da dor decorrente do exame de fundo de olho e em prematuros com maturidade extrema à moderada.

Em uma metanálise (SHA; ALIWALAS; SHA, 2006), aponta-se que o leite humano não reduziu o aumento da FC [WMD -4; IC 95%= -9; 1bpm; *p*=0,08], a queda da saturação de oxigênio e a duração do choro (WMD -6; IC 95%= -16s; 3s) decorrente da punção de calcâneo ou venosa, quando comparado à água ou sacarose, porém, em um dos estudos analisados, o leite humano reduziu o escore do NFCS comparado ao placebo [MD -2,0 IC 95%= -2,8; 1,2].

No presente estudo, os RNPTs mostraram-se reativos à dor durante o exame de fundo de olho manifestado por uma maior duração da mímica facial (fronte saliente e sulco nasolabial) e do choro e pelo aumento do escore de dor (NFCS), da FC e da concentração do cortisol salivar durante o procedimento (POE e POD ou PR), em comparação com os demais períodos da coleta (PB, RI e RT).

Destacamos a abordagem multidimensional para avaliação da dor neonatal por meio de indicadores analisados separadamente e não em um escore único, semelhante aos estudos de Castral et al. (2008, 2012) e Leite et al. (2009). A análise distinta dos indicadores comportamentais e fisiológicos é mais apropriada, pois existem neonatos que respondem mais

intensamente através do comportamento (externalizantes), enquanto outros respondem de forma mais intensa pelos parâmetros fisiológicos (internalizantes) (BARR, 1998; MORISON et al., 2001). Ainda, a avaliação do choro e a FC foram mensuradas em quatro períodos (PB, PR, RI e RT), na tentativa de obter maior detalhamento da resposta dos RNPTs em cada grupo. No caso da mímica facial, dividimos o exame em olho direito (POD) e esquerdo (POE), com o objetivo de obtermos maior fidedignidade na captura das imagens faciais neonatais. A concentração do cortisol salivar foi mensurada em três momentos distintos, sendo o basal, 30 e 60 minutos após o exame, com o objetivo de mensurar a resposta à dor e a recuperação do RNPT ao exame de fundo de olho (KLEBERG et al., 2008).

A mímica facial é considerada o indicador mais específico para avaliar a dor neonatal. No entanto, neste estudo a mensuração desta variável merece ser avaliada com cautela, em virtude da natureza do próprio exame realizado nos olhos do bebê. Assim, optamos por codificar somente a fronte saliente e o sulco nasolabial por meio do NFCS por termos obtido imagens mais fidedignas destas ações faciais, durante as filmagens da face do RNPT. Entretanto, ainda tivemos uma perda de cerca de 16% do tempo das imagens relativas à fronte saliente e de 18% no sulco nasolabial em ambos os grupos, ocasião em que não foi possível visualizar a face do RNPT. Equipamentos de filmagem como microcâmeras acopladas no oftalmoscópio poderiam favorecer uma menor porcentagem de perda de imagem em estudos futuros.

Observamos que, em todos os períodos da coleta de dados, nos RNPTs de ambos os grupos houve a presença de fronte saliente e sulco nasolabial, cuja duração foi significativamente maior no POD e POE em relação aos demais períodos da coleta (PB, RI e RT), com valores superiores a 70% do tempo em ambos os grupos de alocação. Ainda em relação à mímica facial, calculamos o escore de dor dos RNPTs por meio do NFCS em cada período da coleta.

Cabe assinalar que apenas o estudo de Upadhyay et al. (2004), além deste, utilizou o NFCS para avaliar o escore de dor neonatal durante o exame de fundo de olho, sendo mensuradas as ações faciais: fronte saliente, olhos apertados, sulco nasolabial aprofundado, boca aberta e tremor de queixo imediatamente após a venopunção, 1 minuto e 3 minutos após. O autor não citou a perda de imagens durante a filmagem do procedimento.

Semelhante à mímica facial, verificamos que os RNPTs de ambos os grupos, GLH e GS, choraram por maior tempo durante o exame de fundo de olho (PR) em comparação aos demais períodos da coleta (PB, RI e RT). O choro no RNPT é um indicativo importante, pois pode refletir no seu desenvolvimento e na integridade no SNC (MANFREDI et al., 2009).

Embora o choro possa fornecer informações valiosas quando ocorre, a sua ausência não pode desconsiderar a dor (GIBBINS; STEVENS, 2001; STEVENS; JOHNSTON; HORTON, 1994). É um indicador comumente mensurado em estudos envolvendo a dor neonatal (BUCHER et al., 2000; BUENO et al., 2012; CASTRAL et al., 2012).

Estudos acerca da dor neonatal têm avaliado características específicas do choro relacionado à estimulação dolorosa no RN (GRUNAU; CRAIG; JOHNSTON, 1990; JOHNSTON; STRADA, 1986), bem como diferenças em sua frequência fundamental em distintas idades gestacionais (GIBBINS et al., 2008; JOHNSTON et al., 1993), duração do choro (BUCHER et al., 2000; BUENO et al., 2012; CASTRAL et al., 2012; BLASS; MILLER, 2001; OZDOGAN et al., 2010; SAHOO et al., 2012) e latência para o primeiro choro (EFE; ÖZER, 2007; JATANA; DALAL; WILSON, 2003; MATHAI; NATRAJAN; RAJALAKSHMI, 2006; YANG et al., 2012). Visto que diversos fatores podem influenciar na ocorrência e características do choro, sua utilização não deve ser considerada de maneira isolada para avaliar a dor (BUENO, 2011).

Quanto aos indicadores fisiológicos, os RNPTs de ambos os grupos apresentaram FC média dentro da faixa de normalidade antes (PB) e após (RI e RT) o exame de fundo de olho. Em ambos os grupos, houve um aumento significativo em mais de 30bpm da FC média durante o exame (PR), sendo que a maioria dos RNPTs apresentou FC acima de 160bpm neste período, porém retornaram aos valores médios da FC próximos ao basal após o exame. Alguns RNPTs permaneceram com FC acima de 160 bpm seis minutos após o término do exame (GS=8 vs. GLH=5).

A concentração do cortisol salivar também foi maior durante o exame (cortisol-resposta) e continuou elevada após o exame (cortisol-recuperação), ao compararmos com a concentração basal, em ambos os grupos de alocação.

Em conjunto, esses dados sinalizam que os RNPTs experienciaram dor relacionada ao estresse decorrente do exame de fundo de olho, manifestada pela reatividade biocomportamental, independente da administração de sacarose ou leite humano, corroborando a ausência de evidência suficiente sobre a efetividade do uso dessas intervenções no alívio da dor aguda concernente ao exame de fundo de olho.

Cabe destacar que o exame de fundo de olho é um procedimento que provoca dor severa (CIGNACCO et al., 2008), manifestada por aumento da FC e pressão arterial, queda da saturação de oxigênio, mímica facial de dor e choro, especialmente durante a inserção do espéculo (DHALIWA et al., 2010; KANDASAMY et al., 2011; KIRCHNER et al., 2009). No entanto, segundo Kirchner et al. (2009), um oftalmologista pediátrico experiente é capaz de

visualizar a zona 2 e parte da zona 3 da retina com uma lente 28-D Volk, utilizando um oftalmoscópio indireto e realizando a dilatação máxima das pupilas, sem utilizar o espéculo. Assim, tornam-se pertinentes reflexões e investigações relativas ao uso do espéculo pelo oftalmologista para realizar o exame de fundo de olho desses prematuros na prática clínica.

Apesar do consenso geral de que o exame de fundo de olho é um procedimento doloroso que acarreta desconforto e dor, evidências mostram que o manejo da dor durante o exame é inadequado (SAMRA; MCGRATH, 2009). Embora existam, atualmente, recomendações claras e orientações para a realização do exame ROP, como o uso do colírio anestésico, a contenção, o uso da sacarose e glicose, não existem protocolos para o manejo da dor durante o exame. Mesmo com o uso das recomendações sugeridas, estas não têm sido suficientes para promover o alívio da dor em RNPT, durante o exame.

Um aspecto relevante do nosso estudo foi a mensuração da reatividade do RNPT durante 10 minutos na recuperação, permitindo não somente mensurarmos a resposta imediata à dor, bem como a autorregulação.

A autorregulação envolve processos que amadurecem ao longo do desenvolvimento de forma contínua, especialmente nos primeiros seis anos de idade da criança (KLEIN; GASPARDO; LINHARES, 2011). Dentre os processos de autorregulação descritos por Olson et al. (2009), está a homeostase fisiológica que se refere à modulação dos estados fisiológicos de alerta, como reatividade emocional aos estímulos sensoriais, incluindo a intensidade e duração do choro, o tempo para se recuperar, a capacidade para se acalmar e a resposta do cortisol salivar frente a estímulos estressores.

No ambiente hospitalar, a UTIN expõe os RNPTs a luzes brilhantes, elevados níveis de ruído e frequentes intervenções nocivas que podem exercer efeitos deletérios no cérebro imaturo e alterar o seu desenvolvimento posterior (ALS et al., 2004). A exposição ao estresse acumulado nas unidades neonatais pode acarretar, em longo prazo, mudanças biocomportamentais na aprendizagem e no comportamento das crianças (GRUNAU et al., 2005). Klein, Gaspardo e Linhares (2011) acrescentam que a exposição dos RNPTs a inúmeras experiências dolorosas e repetidas na UTIN pode exercer um impacto negativo no desenvolvimento e aumentar a vulnerabilidade dos bebês, dificultando os processos autorregulatórios.

Destacamos a manifestação de mímica facial de dor do RNPT durante a recuperação (RI e RT), ainda que em uma duração significativamente menor do que durante o exame de fundo de olho (POD e POE). Acreditamos que a atividade facial presente após 5 minutos do término do exame de fundo de olho, em ambos os grupos, estaria relacionada à

autorregulação e pode não indicar dor, visto que a mímica facial de dor é manifestada cerca de 1-17 segundos após um estímulo doloroso e é frequentemente observada por um período de 30 segundos, após o término do mesmo (SLATER et al., 2009).

Estudo longitudinal recente com 100 lactentes de 2, 4, 6 e 12 meses investigou a ocorrência da mímica facial no primeiro minuto após a imunização. As sete ações faciais (fronte saliente, olhos apertados, sulco nasolabial aprofundado, boca aberta, boca na horizontal, boca na vertical e língua tensa) foram codificadas de acordo com a *BabyFacs*, e posteriormente, combinadas em sete categorias. Apesar de existirem diferenças na porcentagem de duração da mímica facial entre as idades, houve uma diminuição acentuada da mímica facial de dor após 10-20 segundos do término da injeção, enquanto continuaram a exibir face de medo, raiva ou desconforto até o final do período de observação (KOHUT et al., 2012). Tais achados reforçam a hipótese de que a mímica facial manifestada na recuperação pelos RNPTs do nosso estudo pode não ser um indicativo de dor, e sim de regulação ao estresse.

Diante das evidências de que RNPTs com menor idade gestacional são mais vulneravéis aos efeitos do procedimento doloroso em virtude do sistema nervoso imaturo (HOLSTI et al., 2005), acreditamos que uma análise estratificada pela idade gestacional poderia apontar informações mais detalhadas de como os RNPTs respondem à dor decorrente do exame de fundo de olho.

A duração do choro também reduziu consideravelmente após o término do exame de fundo de olho e, apesar de as médias do choro no grupo do leite humano serem menores que aquelas pertinentes ao grupo da sacarose, não foi evidenciada diferença estatística, mas clinicamente pode ter favorecido uma melhor capacidade do RNPT de se autorregular. A FC também se manteve dentro dos parâmetros de normalidade para a maior parte dos RNPTs na recuperação. No entanto, o cortisol salivar manteve-se elevado 60 minutos após o exame doloroso (cortisol-recuperação).

Uma explicação para essa resposta pode estar relacionada ao fato de os RNPTs estarem exaustos após o exame de fundo de olho e, simplesmente "desligarem", mostrando-se incapazes de autorregularem o sistema HPA (BARR, 1998).

A exposição prolongada à dor e ao estresse pode alterar a habilidade do RNPT em modular o sistema de resposta ao estresse, induzindo a um estado de alostase que é o conceito aplicado ao sistema que mantém a homesotase, integrando respostas do eixo HPA, sistema imunológico e sistema nervoso autônomo, os quais se adaptam constantemente a variações em resposta à percepção e antecipando demandas ambientais. As demandas repetidas desse

sistema provocam efeitos adversos, resultando em uma carga alostática que ocorre quando os mediadores de resposta ao estresse estão elevados ou não retornam aos níveis de recuperação da exposição ao estresse, além de serem acionados excessivamente por exposição a múltiplos estressores (MCEWEN, 2004; STEPTOE et al., 2002).

A avaliação da qualidade do choro e da atividade motora do neonato, a sua capacidade de se auto-organizar, as suas respostas sociais e suas interações com os cuidadores, antes, durante e após a dor, podem ampliar a compreensão existente da dor no recém-nascido e proporcionar uma nova visão sobre aspectos pouco compreendidos atualmente, como o enfrentamento neonatal à dor e sua recuperação (WARNOCK; LANDER, 2004). Assim, recomendamos que estudos futuros com o exame de fundo de olho incluam a observação destas variáveis em um período mais longo de recuperação.

O nível elevado do cortisol salivar apresentado pelos RNPTs na recuperação merece ser discutido com maior detalhamento. O cortisol é o principal glicocorticoide endógeno estimulado pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), capaz de interferir na atividade orgânica e influenciar a retroinibição do eixo HPA. Sua síntese é sincrônica, ou seja, com valor máximo pela manhã, decrescente no decorrer do dia e mínimo à noite, determinando o ritmo circadiano do cortisol (SILVA; MAZZOLI; FERRARI, 2007). Para evitar a influência da variação na concentração do cortisol ao longo do dia, coletamos todas as amostras de saliva no mesmo período da tarde, obedecendo à rotina hospitalar para realização do exame.

O cortisol é um hormônio importante na maturação fetal e é o produto final do eixo HPA em seres humanos. O eixo HPA é um sistema homeostático que, em condições basais, mantém um ritmo circadiano e responde ao estresse. Um aumento no cortisol sob a integridade do eixo HPA é necessário para determinar reações comportamentais apropriadas em resposta ao estresse agudo (NG, 2012).

A concentração do cortisol salivar em resposta a um estímulo doloroso ou estressante tem sido relatada em diversos estudos com neonatos (CASTRAL et al., 2012; CIGNACCO et al., 2009; GRUNAU; WEINBERG; WHITFIELD, 2004; GRUNAU et al., 2005; TAKAHASHI et al., 2011).

O exame de fundo de olho é realizado com a estimulação mecânica através do espéculo na retina do neonato, mas antes da inserção do afastador, o oftalmologista usa o ofotalmoscópio, o qual produz um estímulo luminoso que poderia alterar o ciclo de sono e vigília do prematuro, assim como a concentração do cortisol salivar.

O núcleo supraquiasmático (NSQ), par de pequenos núcleos localizados no hipotálamo ventral anterior, dorsal ao quiasma óptico e ventrolateral ao III ventrículo, é considerado o principal oscilador endógeno em mamíferos, também chamado de relógio biológico, oscilador central ou marca-passo circadiano (RUSAK; MORIN, 1976).

O NSQ recebe a entrada de luz a partir de ambos os fotorreceptores clássicos (cones e bastonetes), bem como a partir de um subconjunto identificado de células ganglionares fotossensíveis da retina. A fase do ritmo circadiano pode ser alterada por um deslocamento agudo do claro-escuro (DUFFY; CZEISLER, 2009). Enquanto as células ganglionares da retina fotossensíveis podem mediar respostas circadianas à luz, também há evidências de que os bastonetes e cones podem desempenhar um papel nas respostas circadianas à luz. A contribuição relativa dos fotorreceptores diferentes para respostas circadianas ainda não é bem compreendida, e esta é uma área de intensa pesquisa atualmente. É provável que a intensidade, a distribuição espectral e o padrão temporal da luz possam afetar a contribuição relativa dos fotorreceptores diferentes para respostas circadianas (DUFFY; CZEISLER, 2009). O ritmo circadiano do cortisol é, em grande parte, controlado no NSQ, sendo possível que o ritmo e a concentração de cortisol sejam influenciados pela luz (DUFFY; CZEISLER, 2009).

A luz brilhante pode influenciar a psicofisiologia humana instantaneamente induzindo a alterações endócrinas (supressão de melatonina, alterando as concentrações de cortisol), fisiológicas (aumento da temperatura corporal) e psicológicas como a diminuição da sonolência e o aumento do estado de alerta (BOIVIN et al., 1994; DIJK et al., 2012; HEBERT et al., 2002; MÜNCH et al., 2012).

Leproult et al. (1997) mostraram que, em homens entre 20 e 30 anos de idade privados de sono, três horas de exposição à luz brilhante (4500 lux) no início da manhã (5:00-08:00h) induziram a um aumento no nível do cortisol plasmático, enquanto à tarde (13:00-16:00h) a exposição à luz brilhante não teve efeito na secreção de cortisol plasmático. Em contraste, outro estudo realizado por Rüger et al. (2006), em homens saudáveis e não fumantes, entre 18 e 30 anos de idade, a exposição à luz brilhante (5000 lux) à noite aumentou a FC e a temperatura corporal, porém não teve efeito significativo no cortisol salivar.

No delineamento do presente estudo, não incluímos o controle da intensidade luminosa do oftalmoscópio e seus efeitos na concentração do cortisol salivar neonatal, no entanto, o exame de fundo de olho foi realizado com o mesmo equipamento e técnica nos RNPTs de ambos os grupos. As evidências apresentadas em animais e seres humanos adultos

sugerem a investigação da ocorrência deste fenômeno no RNPT em estudos futuros que mensurem o cortisol, durante o exame de fundo de olho.

Outro fator que pode ter interferido na concentração do cortisol salivar neonatal é o ruído ambiente da UCIN (CASTRAL, 2010). O ruído ambiente (Leq*>55dBA) explicou 39% da variação na corregulação entre o eixo HPA materno e neonatal (β=0,59 e *p*=0,006), indicando que as concentrações de cortisol salivar materno e neonatal foram mais similares quanto menor a elevação do ruído ambiente. Em estudos futuros, o ruído no ambiente neonatal e sua relação com o cortisol salivar merecem ser investigados.

Ainda, em relação à comparação da reatividade à dor dos RNPTs entre os grupos que receberam sacarose ou leite humano, não houve diferença estatisticamente significativa para o escore do NFCS, duração da mímica facial e choro, FC e concentração do cortisol salivar. Isto significa que o efeito do leite humano não diferiu da sacarose na reatividade biocomportamental do prematuro decorrente do exame de fundo de olho.

Na literatura, existem outros estudos que compararam o efeito do leite humano em relação ao placebo, à sacarose ou glicose em outros procedimentos dolorosos como a punção de calcâneo e venosa, sendo os resultados controversos, conforme discutido a seguir.

O efeito de 2ml de leite anterior (obtido nos primeiros 2 a 3 minutos de ordenha), do leite posterior (obtido após 3 minutos de ordenha) e de 2ml de água estéril na redução da dor da punção de calcâneo em 62 RNs a termo não diferiu estatisticamente em relação ao escore do NFCS no momento da punção (*p*=0,58), no primeiro (*p*=0,55), segundo (*p*=0,58) e terceiro (*p*=0,84) minuto após a punção (UYAN et al., 2005). Da mesma forma, o escore do NFCS em 80 RNs a termo não diferiu entre aqueles que receberam 2ml de leite materno (*p*=0,37) ou placebo (*p*=0,58), mas aqueles que utilizaram adoçante artificial (*p*=0,004) choraram menos e retornaram aos valores basais da FC mais rapidamente do que os que receberam glicina, leite materno ou placebo (BUCHER et al., 2000).

Por outro lado, 5ml de leite materno ordenhado reduziram o tempo de choro em relação ao placebo (água estéril) em 81 RNs a termo imediatamente após (*p*=0,01), 1 minuto e 3 minutos após a punção venosa (*p*=0,01) (UPADHYAY et al., 2004).

O oferecimento de 2ml de colostro, leite produzido até o 4º e 7º dia pós-parto, combinado ou não à chupeta, não reduziu o choro ou a mímica facial de dor, quando comparado à água, em 60 RNs a termo submetidos à punção de calcâneo, diferentemente da mesma dose de sacarose 12% (*p*<0,0015 e 0,0001 para o choro e mímica facial,

*Leq= energia equivalente do nível de pressão (ROBERTSON; COOPER-PEEL; VOS, 1998).

respectivamente). Quanto à FC, o colostro combinado à chupeta, mas não sozinho, resultou em um menor aumento da FC em relação à água (p<0,06), ao passo que a sacarose 12%, combinada ou não à chupeta, resultou em um menor aumento da FC (BLASS; MILLER, 2001).

Ao comparar o efeito de 2ml de leite materno ordenhado com 2ml de glicose 25% administrados 2 minutos antes da punção de calcâneo para o alívio da dor em 113 RNPTs limítrofes, a incidência (glicose: 42,2% vs. leite: 78,6%; *p*=0,001) e a duração (glicose: 14,53% vs. leite: 32,02%; *p*=0,014) do choro foram significativamente menores no grupo que recebeu glicose do que o leite, assim como os escores da PIPP (*p*<0,02) (BUENO et al., 2012) e os valores médios de $SatO_2$ (*p*=0,004) foram menores no grupo da glicose em relação ao leite ordenhado (BUENO, 2011). Estudo de Yang et al. (2012) confirma tais achados, pois 5ml de glicose 25% reduziram o tempo (*p*=0,011) e a latência do choro (*p*=0,05) em comparação com a água estéril, enquanto o leite materno ordenhado não diferiu da água estéril em RNPT, durante a punção de calcâneo. Entretanto, os escores de dor mensurados pela N-PASS foram significativamente menores nos grupos que receberam leite materno ordenhado e glicose 25% em relação à água estéril (*p*<0,005). Não houve diferença estatística entre os grupos do leite materno ordenhado, glicose 25% e água estéril quanto à FC e $SatO_2$ antes e 3 minutos após a punção de calcâneo.

Em contraste, 2ml de glicose 25% ou leite materno ordenhado, antes da punção venosa em 160 RNPTs, não diferiram em relação à média do tempo de choro, porém ambos diferiram significativamente da água estéril (10s vs. 37,5s vs. 162s, *p*<0,001, respectivamente) (SAHOO et al., 2012). O escore do PIPP foi significativamente menor no grupo da glicose em relação ao leite materno no $1\text{-}1^{1/2}$ minuto (4,52 *vs*. 6,34, *p*=0,042), $3\text{-}3^{1/2}$ minutos (3,96 *vs*. 6,15, *p*=0,03) e $5\text{-}5^{1/2}$ minutos (3,12 *vs* 4,68, *p*=0,0036). A FC foi significativamente maior no grupo da água estéril em relação aos demais grupos (trazer o valor de $p < 0,001$).

O efeito de 1ml de leite materno ordenhado também foi comparado com diferentes concentrações de 1ml de glicose (10%, 25% e 50%) ou água estéril em 125 RNs a termo submetidos à punção de calcâneo. A glicose 25% e a glicose 50% tiveram um efeito superior ao leite materno, à glicose 10% e à água na redução da duração do primeiro choro após a punção (17 *vs*. 18 *vs*. 29 vs. 27 *vs*. 34, respectivamente), enquanto o leite materno teve um efeito superior à glicose 10% e à água. Quanto à FC e $SatO_2$, tanto a glicose como o leite materno resultaram em menor aumento da FC em relação à água (*p*<0,05). No entanto, a

glicose 25% e a glicose 50% foram igualmente efetivas, e a glicose 10% não diferiu do efeito do leite materno (JATANA; DALAL; WILSON, 2003).

Diferentes concentrações de glicose (10 e 30%) também foram testadas por Skogsdal, Eriksson e Schollin (1997), em comparação com o leite materno ordenhado ou água estéril em um estudo com 120 RNPTs submetidos à punção de calcâneo. Os resultados mostram que 1ml de glicose 30% resultou em uma redução de 75% do tempo de choro (0-90 segundos) em relação a nenhum tratamento (0-270 segundos) (p<0,01), e uma redução de 50% no tempo de choro nos recém-nascidos que receberam glicose 10% ou leite materno, em comparação a nenhum tratamento. Porém, não foi significativo para a glicose 10% e o leite materno. Em relação à FC, houve um aumento de 5,4bpm *vs*. 9,5bpm *vs*. 12,2bpm *vs*. 17,3 bpm entre os RNPTs que receberam glicose 30%, glicose 10%, leite materno e nenhum tratamento, respectivamente. A glicose 30% foi mais efetiva em relação às demais intervenções na prevenção do aumento da FC (p<0,05), bem como menor tempo para retorno aos valores basais da FC. Não houve diferença estatisticamente significativa, ao comparar o efeito da glicose 10% ao leite materno em relação ao choro e à FC.

Örs et al. (1999) encontraram evidências da efetividade de 2ml de sacarose 25% com menor duração do choro em relação a 2ml de leite materno ordenhado (p=0,001) e a água estéril (p=0,007), durante a punção de calcâneo em RN a termo. Ainda, no 1º, 2º e 3º minuto após o procedimento, a FC foi menor no grupo da sacarose em relação ao leite materno (p=0,005; p=0,01; p=0,007) e água estéril (p=0,01; p=0,0029; p=0,0049). Não houve diferença da FC entre o leite materno e a água estéril (p=0,95; p=0,48; p= 0,91) no 1º, 2º e 3º minuto, após o procedimento.

O leite artificial ou a amamentação foram comparados com a sacarose 24% na redução da dor em estudo com 71 RNPTs tardios entre 32 e 37, durante a punção de calcâneo. A pontuação média do PIPP no grupo que recebeu leite artificial ou amamentação foi de 1,6 ponto menor a 2,8 pontos maior do que no grupo sacarose, mas essa diferença não foi significativa (IC 95%, -1,57 a 2,78, p=0,58). Entre os RNPTs que receberam leite artificial e amamentação, não houve diferença estatisticamente significativa (IC 95% -0,57 a 4,42, p=0,13). Assim, o leite artificial ou a amamentação não demonstraram um efeito superior ou inferior ao da sacarose 24% (SIMONSE; MULDER; VAN BEEK, 2012).

Outro estudo investigou o efeito da administração de doses repetidas de 1ml de leite posterior ordenhado em comparação à sacarose 12,5% ou água destilada, 1 minuto antes, imediatamente antes e 1 minuto após a punção de calcâneo em 75 RNs a termo. O leite posterior teve um efeito superior à água estéril na redução do escore do NFCS no momento da

punção (p=0,022), no 1º minuto (p=0,008), 3º minuto (p=0,009) e 4º minuto (p=0,038), enquanto a sacarose foi mais efetiva do que o leite posterior e a água estéril no 1º minuto (p=0,04) e 5º minuto (p=0,028) (ALTUN-KOROĞLU et al., 2010).

A oferta de 2ml de leite materno ordenhado ou sacarose 25% ou água destilada também foi comparada à amamentação, 2 minutos antes da punção de calcâneo em RN a termo. A média do tempo de choro foi de 36, 62, 52 e 51 segundos, nos grupos sacarose 25%, leite materno, água destilada e amamentação, respectivamente. Ao comparar os grupos, o tempo de choro foi menor nos RNs que receberam a sacarose 25% do que o leite materno (p=0,01), água estéril (p=0,002) e amamentação (p=0,003). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o leite materno e a amamentação (p=0,64), o leite materno e a água estéril (p=0,36) e entre a amamentação e a água estéril (p=0,98) (BILGEN et al., 2001).

Em relação aos escores de dor e o tempo de choro, o leite materno não foi superior ao efeito da glicina (BUCHER et al., 2000), placebo (BLASS; MILLER, 2001; BUCHER et al., 2000; SKOGSDAL; ERIKSSON; SCHOLIN, 1997) ou sacarose (BLASS; MILLER, 2001; ÖRS et al., 1999; OZDOGAN et al., 2010). Porém, em outros estudos, foi superior ao placebo (ALTUN-KOROĞLU et al., 2010; BILGEN et al., 2001; JATANA; DALAL; WILSON, 2003; SAHOO et al., 2012; UPADHYAY et al., 2004). Quando foi comparada a glicose 25%, os estudos são controversos, há os que encontraram diferenças favoráveis à glicose 25% (BUENO et al., 2012; YANG et al., 2012) e os que não encontram diferenças entre o leite materno e a glicose 25% (SAHOO et al., 2012; YANG et al., 2012), mas encontraram diferença favorável à glicose 50% (JATANA; DALAL; WILSON, 2003). Um estudo recente demonstrou redução dos escores de dor do leite materno e a sacarose 24% na punção de calcâneo, mas não houve diferença estatística entre os grupos (SIMONSE; MULDER; VAN BEEK, 2012).

Da análise dos estudos descritos, verificamos que diferentes tipos (leite materno ordenhado, leite posterior, leite anterior, colostro e leite artificial) e quantidades de leite (1ml, 2ml e 5ml) foram testados para o alívio da dor neonatal, durante a punção de calcâneo ou venosa, o que pode ter contribuído para a divergência dos achados entre os estudos.

Apenas um estudo mensurou o cortisol salivar durante o exame de fundo de olho, porém a intervenção estudada foi o cuidado desenvolvimental (NIDCAP) em relação ao cuidado usual (KLEBERG et al., 2008). O NIDCAP envolve o controle do ambiente como diminuição da luminosidade e ruído, contenção e o colo. Assim, este é o primeiro estudo a avaliar o efeito do leite materno por meio da avaliação do cortisol salivar em RNPT, no

exame de fundo de olho. À semelhança do nosso estudo, Kleberg et al. (2008) verificaram uma maior concentração do cortisol 30 minutos após o exame em ambos os grupos, mas, diferente dos nossos achados, apenas no grupo que recebeu o cuidado desenvolvimental a concentração do cortisol salivar foi menor 60 minutos após o exame de fundo de olho.

Outro fator que pode interferir na efetividade do leite materno é a maturidade dos recém-nascidos estudados. Somente dois estudos trabalharam com prematuros (SKOGSDAL; ERIKSSON; SCHOLIN, 1997; YANG et al., 2012), um estudo com RNPT ≥ 34 semanas de idade gestacional (SAHOO et al., 2012) e dois com RNPT tardio (BUENO et al., 2012; ÖRS et al., 1999). Porém, ao se utilizar a mesma dose de administração 5ml, o efeito do leite materno não foi superior ao placebo nos RNPTs (YANG et al., 2012), mas foi em RN a termo (UPADHYAY et al., 2004) em relação à variável choro. Por outro lado, houve redução nos escores de dor do NFCS em relação ao placebo, nos dois estudos (UPADHYAY et al., 2004; YANG et al., 2012). É possível que o leite seja mais eficaz para reduzir a dor na punção venosa do que em procedimentos como a punção de calcâneo (YANG et al., 2012) e o exame de fundo de olho, visto que esses procedimentos parecem ser mais dolorosos e demorados (no presente estudo a duração foi cerca de 5 minutos) do que a punção de calcâneo.

Doses únicas e pequenos volumes de leite parecem não ser tão efetivos no alívio da dor neonatal, sendo necessários ensaios clínicos que comparem diferentes dosagens de leite (BUENO et al., 2012).

Outra diferença entre os estudos foi o tipo de leite administrado para aliviar a dor neonatal. A secreção láctea está presente, entre o primeiro e quinto dia pós-parto, e contém o mais alto teor de proteínas, principalmente imunoglobulinas e lactoferrina. A quantidade de gordura (2%) é inferior ao leite maduro (3,5%). O *leite transicional* é a secreção entre o sexto e décimo quinto dia após o parto. A quantidade de imunoglobulina diminui, mas a lactose, gordura e vitamina hidrossolúveis aumentam. O *leite maduro* é produzido após o décimo quinto dia de lactação e comparado ao colostro é uma secreção mais fina e aquosa. O leite final da mamada tem quatro vezes mais gordura que o leite inicial, com a função de fornecer calorias ao lactente (PONS et al., 2000; SILVA, 2008). O principal carboidrato no leite humano é a lactose, sendo 4% no colostro e até 7% no leite maduro (SILVA, 2008).

Braga e Palhares (2007) investigaram os efeitos da pasteurização do leite humano nas características bioquímica e imunológica e na osmolaridade. A pasteurização do leite humano realizada a 62,5ºC por 30 minutos não mostrou modificações na osmolaridade e na concentração de elementos como sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, proteína, gordura

e lactose. Assim, o leite materno pasteurizado seria tão efetivo quanto o leite materno ordenhado.

No entanto, não se sabe qual o componente do leite materno contribui para o seu efeito analgésico no alívio da dor neonatal. Blass (1997) constatou que a lactose e a água não reduziram o tempo de choro em RN a termo, durante e após a punção de calcâneo. O leite artificial (*Similac*®) reduziu a ocorrência de choro durante o procedimento (p=0,038), mas não após o término. No entanto, as soluções lipídicas, proteína e leite artificial (*Ross Special Formula*®) não apresentaram redução do choro durante a coleta, somente na recuperação (p<0,02). A sacarose foi efetiva na redução do choro em todos os períodos da coleta (p=0,015).

Acreditamos que substâncias presentes no leite como a caseína, triptofano, lactose, lipídeo, bem como a liberação de colescistocinina (CCK) contribuem para o efeito analgésico do leite materno (BUENO, 2011).

A β-endorfina é liberada a partir da glândula pituitária e está envolvida na resposta ao estresse e nos mecanismos de adaptação (O'CONNOR; O'HALLORAN; SHANAHAN, 2000), tais como a analgesia, as funções cardiovascular e endócrina (FAJARDO et al., 1994) e na adaptação ao estresse na vida extrauterina neonatal (OMBRA et al., 2008). A β-endorfina é secretada no leite, porém sua concentração diminui progressivamente durante o período de maturação da lactação, sugerindo que esse peptídeo tem seu efeito máximo durante os primeiros dias de lactação (ZANARDO et al., 2001).

Quanto à proteína do leite, estudos mostram a ação de peptídeos da caseína como agentes analgésicos em animais (BLASS: BLOOM, 1996). Originalmente, há quase 30 anos, a β-casomorfina foi identificada no leite humano de bovinos (BRANTL et al., 1982). Após a ingestão do leite, ocorre a hidrólise da caseína que se converte em β-casomorfina, sendo então absorvida através de microvilosidades do trato gastrointestinal (BRANTL et al., 1982). Vários estudos em modelos animais relataram que este peptídeo diminui a sensibilidade à dor (BRANTL et al., 1982; MATTHIES et al., 1984; RÜTHRICH; GRECKSCH; SCHIMIDT, 1994).

Acreditamos que a CCK também pode estar envolvida no processo de analgesia do leite materno por ser um peptídeo opioide que atua na analgesia induzida pelo estresse. É interessante notar que a CCK e os peptídeos opioides são localizados no interior de vias neurais semelhantes em todo o sistema nervoso central, a partir da medula espinal, onde estão envolvidos com a resposta à dor, no sistema límbico (incluindo o hipocampo e o córtex pré-frontal), onde participam de mecanismos envolvidos com ansiedade e depressão, bem como a

aprendizagem e a memória (HEBB et al., 2005). Entre outras funções, a CCK inibe a secreção de gastrina, estimula a secreção de secretina, o suco pancreático e bile. E, ainda, estimula o peristaltismo gastrointestinal (TÖRNHAGE et al., 1998).

Em 76 RNPTs com idade gestacional entre 23-36 semanas, foram mensurados os níveis de CCK após a ingestão de leite humano por sondagem gástrica, pelo peito ou por mamadeira. O sangue do RNPT foi coletado antes da primeira refeição na vida e 30 minutos após o término da refeição, no terceiro e quarto dia. Em 10 lactentes adicionais, com idade gestacional entre 27-36 semanas e idade mediana de 15 dias pós-natal, foram estudadas a resposta dos peptídeos comparados com a amamentação e a sonda nasogástrica. No primeiro dia, o nível plasmático de CCK aumentou em RNPTs com 32 semanas de gestação ou mais (p=0,02), sendo este aumento mais acentuado em neonatos pequenos para a idade gestacional (p=0,007). Nos 10 RNs adicionais, o nível plasmático de CCK aumentou imediatamente na amamentação e gradativamente na SNG (p=0,013) (TÖRNHAGE et al., 1998).

Outro estudo também encontrou que há um aumento de CCK, após 30 a 60 minutos de ingestão de leite materno, em virtude da liberação hormonal pós-prandial (UVNÄS-MOBERG; MARCHINI; WIBNERG, 1993).

As evidências apresentadas sugerem a atuação de múltiplos fatores envolvidos nos efeitos calmantes e analgésicos do leite, sendo necessárias investigações futuras acerca dos mecanismos envolvidos (BUENO, 2011).

Uma limitação do presente estudo foi o fato de o exame de fundo de olho ter sido realizado por diferentes residentes da área de oftalmologia, o que pode ter interferido na duração do exame, bem como na resposta dos RNPTs à dor. No entanto, todos os oftalmologistas seguiram o mesmo protocolo para realizar o exame. Ademais, a duração do exame de fundo de olho, em ambos os grupos, durou cerca de cinco minutos e não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos.

Neste estudo, o fato de não termos encontrado diferença estatisticamente significante entre os grupos que receberam sacarose ou leite materno não deve ser tomado como desfavorável para o uso do leite humano.

O exame de fundo de olho pode ser realizado diversas vezes para acompanhamento da evolução da retina, inclusive após a alta hospitalar, podendo acarretar prejuízos nos processos nociceptivos e regulatórios da criança.

Conforme apontando anteriormente, são necessários ensaios clínicos futuros que investiguem a efetividade de diferentes tipos e doses de leite humano em procedimentos de longa duração e maior severidade de dor, tal como o exame de fundo de olho.

Além disso, doses múltiplas de leite materno combinadas a outras intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem ser necessárias para atingir um efeito analgésico e calmante satisfatório neste tipo de exame.

Bueno (2011) destaca a necessidade de se investigar a associação entre o leite humano e as intervenções reconhecidamente eficazes na redução da dor aguda neonatal, tal como a sucção não nutritiva e a posição canguru. É possível que essa associação resulte em efeitos sinérgicos ou aditivos entre as intervenções, potencializando o efeito analgésico do leite materno. A combinação dessas estratégias é de particular importância para neonatos impossibilitados de sugar em seio materno, seja pela sua condição clínica ou indisponibilidade materna.

A SNN, caracterizada pelo uso de uma chupeta (ou dedo enluvado) na boca do neonato para promover a sucção, sem oferecer o leite materno ou fórmula (CIGNACCO et al., 2007) é recomendada para alívio da dor no RN (LAGO et al., 2009), existindo uma forte evidência dos benefícios analgésicos do uso combinado da SNN com a sacarose (BLASS; WATT, 1999; LAGO et al., 2009; STEVENS; JOHNSTON; HORTON, 2004), tais achados são menos consistentes do efeito da SNN e sacarose em RNs mais imaturos (TSAO et al., 2008). A SNN, combinada ou não a 1ml de sacarose 33%, reduz os escores de dor do PIPP em RNPT durante o exame de fundo de olho (BOYLE et al., 2006).

O contato pele a pele, também conhecido como posição canguru, constitui-se em manter o RNPT ou de baixo peso em contato pele a pele, na posição vertical, junto ao peito materno ou de outro familiar (BRASIL, 2007). É considerado um método natural e sem custos adicionais, que possibilita uma participação ativa da mãe no cuidado e constitui estratégia já preconizada pelo Programa do Método Canguru do Ministério da Saúde (CASTRAL, 2010). A posição canguru é efetiva no alívio da dor aguda em RN a termo e pré-termo (>26 semanas de gestação) com estabilidade clínica (WARNOCK et al., 2010).

Acreditamos que a combinação da SNN e o contato pele a pele com o leite materno podem favorecer a atuação de diferentes mecanismos opioides, promovendo uma redução mais acentuada da dor em RNPT durante o exame de fundo de olho, motivação para estudos futuros. Tais intervenções são factíveis nas unidades neonatais, ou pelo envolvimento da mãe ou dos profissionais de saúde. Ressaltamos, ainda, que tais intervenções não possuem custo financeiro para sua implementação, diferentemente da sacarose, e possuem benefícios adicionais como o incentivo ao aleitamento materno e vínculo mãe-filho.

A enfermagem tem um papel primordial na implementação de tais intervenções, visto que está em contato direto e contínuo com os prematuros e suas famílias, com atuação especial na educação em saúde.

Desde a concepção da construção deste estudo até a sua concretização foi nosso objetivo envolver a família como participante no processo de cuidar do RNPT. Durante a coleta de dados, construímos um material de ensino com os objetivos de implementar as atividades de educação em saúde junto às famílias dos bebês prematuros, com informações e esclarecimentos sobre o exame de fundo de olho, e auxiliar na articulação de saberes e práticas para proporcionar não só a melhoria do cuidado assistencial, mas potencializar a interação família e equipe de saúde, numa participação ativa da clientela.

O desenvolvimento desse material educativo favoreceu uma reflexão por parte dos profissionais de saúde da unidade, assim como incentivou a pesquisadora, as assistentes de pesquisa e os oftalmologistas envolvidos no processo a pensar em estratégias de cuidado para viabilizar ainda mais a participação materna.

7 CONCLUSÃO

O delineamento do estudo foi adequado aos objetivos propostos, incluindo distribuição randômica dos RNPTs em dois grupos (GLH e GS) comparáveis quanto ao sexo, tipo de parto, peso ao nascimento, Apgar no 1º e 5º minuto, idade gestacional, idade corrigida, idade pós-natal, tempo de internação na UTIN e UCIN, tipo e técnica de alimentação, uso de oxigenoterapia e terapia intravenosa, exposição anterior a exame de fundo de olho e duração do procedimento doloroso investigado.

A hipótese de que o efeito do leite humano, na redução das respostas biocomportamentis de dor em prematuros submetidos ao exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP, é superior ao efeito obtido com a solução de sacarose 25% não foi comprovada, pois não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos na duração da presença de fronte saliente, do sulco nasolabial e do choro; no escore médio do NFCS adaptado ao considerar essas duas ações da mímica facial; na FC e na concentração de cortisol salivar.

A comparação intrasujeitos mostrou as seguintes respostas biocomportamentais:

- Os escores médios de dor do NFCS diferiram estatisticamente entre os períodos da coleta, sendo o escore do NFCS maior no POD e POE, em relação aos demais períodos (PB, RI e RT), independente de a solução administrada ter sido sacarose e leite humano. A duração da mímica facial e os escores do NFCS (fronte saliente e sulco nasolabial) aumentaram significativamente no POD e POE, em comparação com PB, RI e RT. A duração do choro também foi significativamente maior durante o exame de fundo de olho (PR), em relação ao PB, RI e RT. A FC aumentou significativamente durante o exame de fundo de olho (PR) em comparação com o PB e RT, mas não diferiu da recuperação tardia (RT). A concentração do cortisol salivar aumentou significativamente aos 30 e 60 minutos após o procedimento, em comparação com os valores do cortisol basal. Não houve diferença entre o cortisol resposta (30 minutos) e recuperação (60 minutos);

- A duração do sulco nasolabial, do choro e os escores do NFCS no basal não diferiram significativamente dos valores encontrados na recuperação inicial e tardia. Na FC, houve diferença no basal em relação à recuperação imediata, e na duração da fronte saliente houve diferença nas duas recuperações. Tais resultados nos permitem questionar a efetividade do uso de 2ml de leite

humano e 2ml de sacarose 25%, administrados por via oral em seringa, dois minutos antes do exame de fundo de olho, na redução de respostas fisiológicas e comportamentais de dor em prematuros. Todavia, até que evidências mais fortes sejam encontradas, o uso destas intervenções deve ser recomendado por desconhecermos o impacto na intensidade da dor, prevenindo a exposição dos prematuros a sofrimentos maiores e estressantes, visto que a duração da mímica facial e do choro, os escores do NFCS e a FC na recuperação (RI e RT) retornaram aos valores basais (PB).

Destacamos a importância da enfermagem no preparo adequado e acompanhamento dos prematuros e sua família, durante o exame de fundo de olho, promovendo medidas de conforto e alívio da dor e a educação em saúde, na perspectiva do cuidado desenvolvimental, humanizado e baseado em evidências.

O presente estudo contribuiu com evidências importantes relacionadas à reatividade biocomportamental à dor de RNPTs submetidos ao exame de fundo de olho para diagnóstico da ROP. No entanto, alguns questionamentos podem e merecem ser investigados em pesquisas futuras:

a) O efeito do leite humano no alívio da dor neonatal, durante o exame de fundo de olho, seria mais efetivo se administrado 5-10 minutos antes do procedimento doloroso devido a mecanismos pós-absortivos que facilitariam a autorregulação do RNPT?;
b) O uso da sacarose ou do leite materno, em doses repetidas, seria efetivo e mais benéfico do que a dose única para o alívio da dor neonatal, durante o exame de fundo de olho?;
c) A combinação do leite humano com intervenções não farmacológicas, como o contato materno pele a pele e a sucção não nutritiva, teria efeito sinérgico no alívio da dor aguda decorrente do exame de fundo de olho em recém-nascidos?;
d) O estímulo luminoso artificial do oftalmoscópio alteraria o cortisol salivar e com isso promoveria o aumento de sua concentração, após o exame de fundo de olho?

REFERÊNCIAS

ALS, H. et al. Early experience alters brain function and structure. **Pediatrics**, Springfield, v. 113, n. 4, p. 846-857, 2004.

ALTUN-KÖROĞLU, O. et al. Hindmilk for procedural pain in term neonates. **Turk. J. Pediatr.**, Ankara, v. 52, n. 6, p. 623-629, 2010.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Prevention and management of pain and stress in the neonate. **Pediatrics**, Springfield, v. 105, n. 2, p. 454-461, 2000.

ANAND, K. J. S. Pain and its effects in the human neonates and fetus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 317, n. 21, p. 1321-1329, 1987.

_____. The international evidence-based group for neonatal pain: consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago, v. 155, n. 2, p. 173-180, 2001.

ANAND, K. J. S. et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 3, p. 9-22, 2006.

ANSELONI, V. C. Z. et al. Age-dependency of analgesia elicited by intraoral sucrose in acute and persistent pain models. **Pain**, Amsterdam, v. 97, n. 1, p. 93-103, 2002.

ARAUJO, B. B. M.; RODRIGUES, B. M. R. D. O alojamento de mães de recém-nascidos prematuros: uma contribuição para a ação da enfermagem. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm.**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 284-292, 2010.

BARR, R. G. Reflections on measuring pain in infants: dissociation in responsive Systems and "honest signaling". **Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 79, n. 2, p. F152-F156, 1998.

BEGGS, S.; FITZGERALD, M. Developmental of peripheral and spinal nociceptive systems. In: ANAND, K. J. S.; STEVENS, B. J.; MCGRATH, P. J. (Ed.). **Pain in neonates and infants**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. p. 11-24.

BELDA, S. et al. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? **Biol. Neonate**, Basel, v. 86, n. 3, p. 195-200, 2004.

BELLIENI, C. V.; BUONOCORE, G. Recommendations for an ethical treatment of newborns involved in clinical trials. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 99, p. 30-32, 2010.

BILGEN, H. et al. Comparison of sucrose, expressed breast milk and breast-feeding on the neonatal response to heel prick. **J. Pain**, Philadelphia, v. 2, n. 5, p. 301-305, 2001.

BIRAN, V. et al. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 128, n. 1, p. 63-70, 2011.

BLASS, E. M. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. **Pediatrics**, Springfield, v. 99, n. 6, p. 825-829, 1997.

BLASS, E. M.; FITZGERALD, E. Milk-induced analgesia and comforting in 10-day-old rats: opioid mediation. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, Phoenix, v. 29, n. 1, p. 9-13, 1988.

BLASS, E. M.; HOFFMEYER, L. B. Sucrose as an analgesic for newborn infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 87, n. 2, p. 215-218, 1991.

BLASS, E. M.; MILLER, L. W. Effects of colostrum in newborn humans: dissociation between analgesic and cardiac effects. **J. Dev. Behav. Pediatr.**, Baltimore, v. 22, n. 6, p. 385-390, 2001.

BLASS, E. M.; WATT, L. B. Suckling-and sucrose-induced analgesia in human newborns. **Pain**, Amsterdam, v. 83, n. 3, p. 611-623, 1999.

BOIVIN, D. B. et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to moderately bright light. **J. Biol. Rhythm.**, New York, v. 9, n. 3, p. 315-331, 1994.

BOYLE, E. M. et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled trial. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 91, n. 3, p. 166-168, 2006.

BRAGA, L. P. M.; PALHARES, D. B. Efeito da evaporação e pasteurização na composição bioquímica e imunológica do leite humano. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 59-63, 2007.

BRANTL, V. et al. Antinociceptive potencies of beta-casomorphin analogs as compared to their affinities towards mu and delta opiate receptor sites in brain and periphery. **Peptides**, Fayetteville, v. 3, n. 5, p. 93-797, 1982.

BRASIL. Portaria nº 322, 16 de maio de 1988. Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1988. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=273>. Acesso em: 1 abr. 2011.

BRASIL. Resolução nº 41, de 13 de outubro de 1995. Aprova em sua íntegra o texto oriundo da Sociedade Brasileira de Pediatria, relativo aos Direitos da Criança e do Adolescente hospitalizados. Brasília, DF: CONANDA, 1995. Disponível em: <http://www.mp.rs.gov.br/infancia/legislacao/id2178.htm>. Acesso em:01 abr. 2011.

_____. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, DF: Conselho Nacional de Saúde, 1996.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Programa Nacional de Humanização na Assistência Hospitalar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

_____. Ministério da Saúde. **Programa Humanização do Parto**: humanização no pré-natal e nascimento. Brasília, DF, 2002.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério**: atenção qualificada e humanizada. Brasília, DF, 2005.

_____. Resolução nº 171, de 4 de setembro de 2006. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento de Bancos de Leite Humano. Brasília, DF: ANVISA, 2006. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=273>. Acesso em: 1 abr. 2011.

_____. **Sistema de informações sobre nascimentos – SINASC**. Brasília, DF, 2007. Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 3 jul. 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde. Brasília, DF, 2011a.

_____. Ministério da Saúde. **A rede Cegonha conta com quase R$ 9,4 bi para garantia da assistência segura e humanizada à mãe e ao bebê**. 2011b. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=1529&CO_NOTICIA=12364>. Acesso em: 1 abr. 2011.

BUCHER, H. U. et al. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. **Pediatr. Res.**, Basel, v. 38, n. 3, p. 332-335, 1995.

BUCHER, H. U. et al. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 59, n. 1, p. 51-60, 2000.

BUENO, M. **Leite materno ordenhado e glicose 25% no alívio da dor em recém-nascidos pré-termo tardios submetidos à lancetagem de calcâneo**: ensaio clínico randomizado de não inferioridade. 2011. 212 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2011.

BUENO, M. et al. Oral expressed breast milk for pain relief in neonates: a literature review. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PEDIATRIC PAIN, 8., Acapulco, 2010. **Abstract...** Acapulco: Associación Mexicana de Algología Padiátrica, Special Interest Group on Pain in Childhood of the International Association for the Study of Pain, 2010. p. 46.

BUENO, M. et al. Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. **Pediatrics**, Springfield, v. 129, n. 4, p. 664-670, 2012.

CARBAJAL, R.; NGUYEN-BOURGAIN, C.; ARMENGAUD, J. B. How can we improve pain relief in neonates? **Expert Rev. Neurother.**, London, v. 8, n. 11, p. 1617-1620, 2008.

CARBAJAL, R. et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. **JAMA**, Chicago, v. 300, n. 1, p. 60-70, 2008.

CASTRAL, T. C. **O contato materno pele a pele no alívio da dor em prematuros durante o teste do pezinho**. 2007. 215 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

_____. **A relação entre fatores maternos e a resposta à dor e ao estresse do prematuro em posição canguru**. 2010. 215 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

_____. **Manual introdutório para codificação e análise preliminar de dados observacionais**. Manual de treinamento. 2012.

CASTRAL, T. C. et al. The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. **Eur. J. Pain**, London, v. 12, n. 4, p. 464-471, 2008.

CASTRAL, T. C. et al. Maternal factors regulating preterm infant's responses to pain and stresss while in maternal kangaroo care. **Rev. Latino-Am. Enferm.**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 435-443, 2012.

CHRISTOFFEL, M. M. et al. Princípios éticos da equipe de enfermagem ao cuidar da dor do recém-nascido. **REME**, Belo Horizonte, v. 13, n. 3, p. 321-326, 2009.

CIGNACCO, E. et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. **Eur. J. Pain**, London, v. 11, n. 2, p. 139-152, 2007.

CIGNACCO, E. et al. Routine procedures in NICUs: factors influencing pain assessment and racking by pain intensity. **Swiss Med. Wkly.**, Basel, v. 33/34, n. 138, p. 484-491, 2008.

CIGNACCO, E. et al. Variability in pain response to a non-pharmacological intervention across repeated routine pain exposure in preterm infants: a feasibility study. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 98, n. 5, p. 842-846, 2009.

COGEN, M. S. et al. Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations, **J. AAPOS**, St. Louis, v. 15, n. 1, p. 45-48, 2011.

DEDOVIC, K. et al. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. **NeuroImage**, Orlando, v. 47, n. 3, p. 864-867, 2009.

DHALIWA, C. A. et al. Pain in neonates during screening for retinopathy of prematurity using binocular indirect ophthalmoscopy and wide-fi eld digital retinal imaging: a randomised comparison. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 95, p. F146-F148, 2010.

DJIK, D. J. et al. Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadiam rhytms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans, **Plos One**, San Francisco, v. 7, n. 2, p. 300-337, 2012.

DUFFY, J. F.; CZEISLER, C. A. Effect of light on human circadian physiology. **Sleep Med. Clin.**, New York, v. 4, n. 2, p. 165-177, 2009.

EFE, E.; ÖZER, Z. C. The use of breast-feeding for pain relief during neonatal immunization injections. **Appl. Nurs. Res.**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 10-16, 2007.

ESCOSTEGUY, C. C. Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 2, p. 139-143, 1999.

FAJARDO, M. C. et al. Plasma levels of P-endorphin and ACTH puerperium during labor and immediate. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v. 55, n. 2, p. 105-108, 1994.

FALTIN Jr., K. et al. A importância da amamentação natural no desenvolvimento da face. **Rev. Ind. Odontol. Paulista**, São Paulo, n. 1, p. 13-15, 1983.

FITZGERALD, M. The development of nociceptive circuits. **Nat. Rev. Neurosci.**, London, v. 6, n. 7, p. 507-520, 2005.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica**: elementos essenciais. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996.

FORTES FILHO, J. M. et al. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. **Rev. Bras. Oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 1, p. 22-29, 2009.

FREITAS, G. F.; FERNANDES, M. F. P. Ética e moral. In: OGUISSO, T.; ZOBOLI, E. L. C. P. (Org.). **Ética e bioética**: desafios para a enfermagem e a saúde. Barueri: Manole, 2006. p. 136-152.

FULORIA, M.; KREITER, S. The newborn examination: part I. Emmergencies and commom abnormalities involving the skin, head, neck, chest and respiratory and cardiovasculary systems. **Am. Fam. Physician**, Kansas, v. 65, n. 1, p. 61-68, 2002.

GAÍVA, M. A. M. O Cuidar em unidades de cuidados intensivos neonatais: em busca de um cuidado ético e humanizado. **Cogitare Enferm.**, Paraná, v. 11, n. 1, p. 61-66, 2006.

GAIVA, M. A. M.; SCOCHI, C. G. S. Processo de trabalho em saúde e enfermagem em UTI neonatal. **Rev. Latino-Am. Enferm.**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 3, p. 469-476, 2004.

GAL, P. et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 19, n. 6, p. 1029-1033, 2005.

GASPARDO, C. M. **Dor em neonatos pré-termo em unidade de terapia intensiva neonatal**: avaliação e intervenção com a sacarose. 2006. 167 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

GASPARDO, C. M. et al. Is pain relief equally efficacious and free of side effects with repeated doses of oral sucrose in preterm neonates? **Pain**, Amsterdam, v. 137, n. 1, p. 16-25, 2008.

GIBBINS, S.; STEVENS, B. Start of the art: pain assessment and management in high-risk infants. **Newborn Infant Nurs. Rev.**, Philadelphia, v. 1, n. 2, p. 85-96, 2001.

_____. The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief. **Adv. Neonatal Care**, Philadelphia, v. 3, n. 5, p. 241-249, 2003.

GIBBINS, S. et al. Changes in physiological and behavioural pain indicators over time in preterm and term infants at risk for neurologic impairment. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 84, n. 11, p. 731-738, 2008.

GILBERT, C. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. **Lancet**, London, v. 350, n. 9070, p. 12-14, 1997.

GILBERT, C. et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. **Pediatrics**, Springfield, v. 115, n. 5, p. 518-525, 2005.

GONÇALVES, N.; REBELO, S.; TAVARES, I. Dor fetal - mecanismos neurobiológicos e conseqüências. **Acta Med. Port.**, Lisboa, v. 23, n. 3, p. 419-426, 2010.

GRABSKA, J. et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy for prematurity? **J. Perinatol.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 33-35, 2005.

GRUNAU, R. E.; CRAIG, K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. **Pain**, Amsterdam, v. 28, n. 3, p. 395-410, 1987.

_____. **Neonatal facial coding system revised**: training manual. Vancouver: Early Human Experience Unit, 2010.

GRUNAU, R. E.; CRAIG, K. D.; JOHNSTON, C. C. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. **Pain**, Amsterdam, v. 42, n. 3, p. 295-305, 1990.

GRUNAU, R. E.; FITZGERALD, C. E.; ELLWOOD, A. **Behavioral research unit:** neonatal facing coding system. Training manual. 2001.

GRUNAU, R. E.; WEINBERG, J.; WHITFIELD, M. F. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. **Pediatrics**, Springfield, v. 114, n. 1, p. 77-84, 2004.

GRUNAU, R. E. et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. **Pain**, Amsterdam, v. 113, n. 3, p. 293-300, 2005.

GUIMARÃES, S. S. Introdução ao estudo da dor. In: CARVALHO, M. M. M. J. **Dor**: um estudo multidisciplinar. São Paulo: Summus, 1999. p. 13-30.

GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 149-160, 1999.

_____. Dor no recém-nascido. In: RUGOLO, L. M. S. **Manual de neonatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p. 63-69.

GUINSBURG, R.; CUENCA, M. C. **A linguagem da dor no recém-nascido**. Documento Científico do Departamento de Neonatologia. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/pdfs/doc_linguagem-da-dor-out2010.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2012.

GUINSBURG, R. et al. Reliability of two behavioural tools to assess pain in preterm neonates. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 121, n. 2, p. 72-76, 2003.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HARRINGTON, J. W. et al. Effective analgesia using physical interventions for infant immunizations. **Pediatrics**, Springfield, v. 129, n. 5, p. 815-822, 2012.

HARRISON, D. et al. Salivary cortisol measurements in sick infants: a feasible and objective method of measuring stress? **J. Neonatal Nurs.**, Hertfordshire, v. 11, n. 1, p. 10-17, 2005.

HARRISON, D.; JOHNSTON, L.; LOUGHNAN, P. Oral sucrose for procedural pain in sick hospitalized infants: a randomized-controlled trial. **J. Paediatr. Child Health**, Melbourne, v. 39, p. 591-597, 2003.

HEBB, A. L. et al. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.**, Oxford, v. 29, n. 8, p. 1225-1238, 2005.

HEBERT, M. et al. The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. **J. Pineal Res.**, New York, v. 33, n. 4, p. 198-203, 2002.

HERED, R. W.; GYLAND, E. A. The retinopathy of prematurity screening examination: ensuring a safe and efficient examination while minimizing infant discomfort. **Neonatal Netw.**, San Francisco, v. 29, n. 3, p. 143-1451, 2010.

HOLSTI, L. et al. Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 81, n. 3, p. 293-302, 2005.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). **IASP taxonomy**. 1979-2011. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm#Pain>. Acesso em: 29 abr. 2011.

INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE). **Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals**: publishing and editorial issues related to publication in biomedical journals: obligation to register clinical trials. c2009. Disponível em: <http://www.icmje.org/publishing_10register.html>. Acesso em: 28 mar. 2011.

JAIN, A.; NANDAKUMAR, K.; ROSS, A. Score normalization in multimodal biometric systems. **Pattern Recogn.**, New York, v. 38, n. 12, p. 2270-2285, 2005.

JATANA, S. K.; DALAL, S. S.; WILSON, G. G. Analgesic effect of oral glucose in neonates. **MJAFI**, New Delhi, v. 59, n. 2, p. 100-104, 2003.

JEFFERIES, A. L. Retinopathy of prematurity: recommendations for screening. **Paediatr. Child Health**, Oakville, v. 15, n. 10, p. 667-670, 2010.

JOHNSTON, C. C. et al. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two and four-month-old infants. **Pain**, Amsterdam, v. 52, n. 2, p. 201-208, 1993.

JOHNSTON, C. C. et al. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. **Biol. Neonate**, Basel, v. 75, n. 3, p. 160-166, 1999.

JOHNSTON, C. C.; STRADA, M. E. Acute pain response in infants: a multidimensional description. **Pain**, Amsterdam, v. 24, n. 3, p. 373-382, 1986.

JOUNG, K. H.; CHO, S. C. The effect of sucrose on infants during a painful. **Korean J. Pediatr.**, Sŏul, v. 53, n. 8, p. 790-794, 2010.

KANDASAMY,Y. et al. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. **J. AAPOS**, St. Louis, v. 15, n. 3, p. 276-280, 2011.

KIDD, S. et al. A re- investigation of saliva collection procedures that highlights the risk of potential positive interference in cortisol immunoassay. **Steroids**, San Francisco, v. 74, n. 8, p. 666-668, 2009.

KIRCHNER, L. et al. Must screening examinations for retinopathy of prematurity necessarily be painful? **Retina**, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 586-591, 2009.

KLEBERG, A. et al. Lower stress responses after newborn individualized developmental care and assessment program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. **Pediatrics**, Springfield, v. 121, n. 5, p. 1267-1278, 2008.

KLEIN, V. V.; GASPARDO, C. M.; LINHARES, M. B. Dor, aturorregulação e temperamento em recém-nascidos pré-termo de alto risco. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v. 24, n. 3, p. 504-512, 2011.

KOHUT, S. A. et al. A longitudinal analysis of the development of infant facial expressions in response to acute pain: immediate and regulatory expressions. **Pain**, Amsterdam, v. 153, n. 12, p. 2458-2465, 2012.

KRECHEL, S. M.; BILDNER, J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 5, n. 1, p. 53-61, 1995.

LAGO, P. et al. Pain study group of the Italian Society of Neonatology. Guidelines for procedural pain in the newborn. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 98, n. 6, p. 932-939, 2009.

LAMOUNIER, J. A.; VIEIRA, G. O.; GOUVÊA, L. C. Composição do leite humano - fatores nutricionais. In: REGO, J. D. **Aleitamento materno**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 55-71.

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

LEFRAK, L. et al. Sucrose analgesia: identifying potentially better practices. **Pediatrics**, Springfield, v. 118, p. 197-202, 2006. Supplement 2.

LEITE, A. M. **Efeitos da amamentação materna sobre as respostas de estresse relacionadas à dor durante a coleta de sangue para o teste do pezinho em recém-nascidos a termo**. 2005. 134 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

LEITE, A. M.; CASTRAL, T. C.; SCOCHI, C. G. S. Pode a amamentação promover alívio da dor aguda em recém-nascidos? **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, DF, v. 59, n. 4, p. 538-542, 2006.

LEITE, A. M. et al. Effects of breastfeeding on pain relief in full-term newborns. **Clin. J. Pain**, New York, v. 25, n. 9, p. 827-832, 2009.

LEPROULT, R. et al. Sleepiness, performance and neuroendocrine function during sleep deprivation: effects of deprivation: effects of exposure to bright light or exercise. **J. Biol. Rhythm.**, New York, v. 12, n. 3, p. 245-258, 1997.

LIAW, J. J. et al. Nonnutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. **J. Pain Symptom Manage.**, New York, v. 42, n. 6, p. 918-930, 2011.

LIU, Y. Analyzing RM ANOVA related data using SPSS10. **Meas. Phys. Educ. Exerc. Sci.**, Mahwah, v. 6, n. 1, p. 43-60, 2002.

MANFREDI, C. et al. High-resolution cry analysis in preterm newborn infants. **Med. Eng. Phys.**, Oxford, v. 31, n. 5, p. 528-532, 2009.

MARCEAU, J. R.; MURRAY, H.; NANAN, R. K. Efficacy of oral sucrose in infants of methadone-maintained mothers. **Neonatology**, Basel, v. 97, n. 1, p. 67-79, 2009.

MARSH, V. A. et al. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 39, n. 5, p. 829-833, 2005.

MARTINS, J.; SOUSA, L. M.; OLIVEIRA, A. S. Recomendações do enunciado CONSORT. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 9-21, 2009.

MASSAROLLO, M. C. K. B.; SACCARDO, D. P.; ZOBOLI, E. L. C. P. Autonomia, privacidade e confidencialidade. In: OGUISSO, T.; ZOBOLI, E. L. C. P. (Org.). **Ética e bioética**: desafios para a enfermagem e a saúde. Barueri: Manole, 2006. p. 170-186.

MATHAI, S.; NATRAJAN, N.; RAJALAKSHMI, N. R. A comparative study of non-pharmacological methods to reduce pain in neonates. **Indian Pediatr.**, New Delhi, v. 43, n, p. 1070-1075, 2006.

MATTHIES, H. et al. Derivatives of beta-casomorphins with high analgesic potency. **Peptides**, Fayetteville, v. 5, n. 3, p. 463-470, 1984.

MCEWEN, B. S. Protection and damage from acute and chronic stress. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 1032, p. 1-7, 2004.

MEDEIROS, M. D.; MADEIRA, L. M. Prevenção e tratamento da dor no recém-nascido em terapia intensiva neonatal. **Rev. Mineira Enferm.**, Belo Horizonte, v. 10, n. 2, p. 118-124, 2006.

MEEK, J. Options for procedural pain in newborn infants. **Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.**, London, v. 97, n. 1, p. 23-28, 2012.

MEHTA, M. et al. Pilot study of the systemic effects of three different screening methods used for retinopathy of prematurity. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 81, n. 4, p. 355-360, 2005.

MITCHELL, A.; BROOKS, S.; ROANE, D. The premature infant and painful procedures. **Pain Manag. Nurs.**, Philadelphia, v. 1, n. 2, p. 58-65, 2000.

MITCHELL, A. et al. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. **Pain Manag. Nurs.**, Philadelphia, v. 5, n. 4, p. 160-168, 2004.

MORASH, D.; FOWLER, K. An evidence-based approach to changing practice: using sucrose for infant analgesia. **J. Pediatr. Nurs.**, Orlando, v. 19, n. 5, p. 366-370, 2004.

MORISON, S. J. et al. Relations between behavioral and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm neonates. **Clin. J. Pain**, New York, v. 17, n. 4, p. 350-358, 2001.

MÜNCH, M. et al. Effects of prior light exposure on early evening performance, subjective sleepiness and hormonal secretion. **Behav. Neurosci.**, Washington, v. 126, n. 1, p. 196-203, 2012.

NASCIMENTO, L. A. et al. Manejo da dor e dificuldades relatadas pela equipe de enfermagem na administração de opióides. **Rev. Eletr. Enferm.**, Goiás, v. 13, n. 4, p. 714-720, 2011.

NG, S. M. Hormonal dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axes in preterm infants. In: CONTREIRAS, D.; SAMPAIO, J. **Preterm infants:** development, prognosis and potential complications. New York: Nova Science Publishers, 2012. p. 77-86.

O'CONNOR, T. M.; O'HALLORAN, D. J.; SHANAHAN, F. The stress response and the hipothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. **Q. J. Med.**, Oxford, v. 93, n. 6, p. 323-333, 2000.

O'SULLIVAN, A. et al. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 96, n. 6, p. 419-422, 2010.

OGUISSO, T.; SCHMIDT, M. J. **O exercício da enfermagem**: uma abordagem ético-legal. São Paulo: LTR, 1999.

OLSSON, E.; ERIKSSON, M. Oral glucose for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity. **J. Clin. Nurs.**, Oxford, v. 20, n. 7, p. 1054-1059, 2011.

OLSON, S. I. et al. Self-regulatory processes in the development of disruptive behavior problems: the preschool to school transition. In: OLSON, S. L.; SAMEROFF, A. J. (Ed.). **Biopsychosocial regulatory processes in the development of childhood behavioral problems**. New York: Cambridge University Press, 2009. p. 144-185.

OMBRA, M. N. et al. Beta-Endorphin concentration in colostrums of Burkinabe and Sicilian women. **Nutrition**, Burbank, v. 24, n. 1, p. 31-36, 2008.

ÖRS, R. et al. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. **Eur. J. Pediatr.**, Berlin, v. 158, n. 1, p. 63-66, 1999.

OZAWA, M. et al. Influence of repeated painful procedures on prefrontal cortisol pain responses in newborns. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 100, n. 2, p. 198-203, 2011.

OZDOGAN, T. et al. Comparison of two doses of breast milk and sucrose during neonatal hell prick. **Pediatr. Int.**, Carlton, v. 52, n. 2, p. 175-179, 2010.

PACHI, P. R. Retinopatia da prematuridade. In: RODRIGUES, F. P. M.; MAGALHÃES, M. **Normas e condutas em neonatologia**. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 253-257.

PALLANT, J. Statistical techniques to compare groups. In: _____. (Ed.). **SPSS Survival Manual**. 3rd ed. Maidenhead: Open University Press, 2007. Cap. 5, p. 201-314. v. 1.

PILLAI, R. R. R. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 10, p. CD006275, 2011.

PINHEIRO, A. M. et al. Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no hospital universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 72, n. 4, p. 451-456, 2009.

PONS, S. M. et al. Triacylglycerol composition in colostrums, transitional and mature human milk. **Eur. J. Clin. Nutr.**, London, v. 54, n. 12, p. 878-882, 2000.

PRESTES, A. C. Y. et al. Freqüência do emprego de analgésicos em unidades de terapia intensiva neonatal universitárias. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 405-410, 2005.

RAMENGHI, L. A. et al. Effect of nonsucrose sweet tasting solution on neonatal heel prick responses. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 74, n. 2, p. 129-131, 1996.

RAMSAY, D. S.; LEWIS, M. Reactivity and regulation in cortisol and behavioral responses to stress. **Child Dev.**, Malden, v. 74, n. 2, p. 456-464, 2003.

REPKA, M. X. Ophthalmological problems of the premature infants. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, New York, v. 8, n. 4, p. 249-257, 2002.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. **Relação de nascidos vivos segundo estabelecimento**. 2011. Disponível em: <http://www.coderp.com.br/cgi-bin/dh?tabnet26/sinasc/nasc2000.def>. Acesso em: 18 abr. 2012.

ROBERTSON, A.; COOPER- PEEL, C.; VOS, P. Contribuiton of heating, ventilation, and air conditioning airflow and conversation to the ambient sound in a neonatal intensive care unit. **J. Perinatol.**, New York, v. 19, n. 5, p. 362-366, 1998.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTHY. **UK retinopathy of prematurity guideline**. United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Healthy, 2008. Disponível em: <http://www.bapm.org/media/documents/publications/ROP%20Guideline%20-%20Jul08%20final.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2010.

RÜGER, M. et al. Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v. 290, n. 5, p. 1413-1420, 2006.

RUSAK, B.; MORIN, L. P. Testicular responses to photoperiod are blocked by lesions of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters. **Biol. Reprod.**, New York, v. 15, n. 3, p. 366-374, 1976.

RUSH, R. et al. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. **Retina**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 59-62, 2005.

RÜTHRICH, H. L.; GRECKSCH, G.; SCHMIDT, R. Phe1-substituted beta-casomorphin-5 analogues with analgesic activity. **Peptides**, Fayetteville, v. 15, n. 3, p. 457-460, 1994.

SAHOO, J. P. et al. Expressed breast milk vs. 25% dextrose in procedural pain in neonates: a double blinded randomized controlled trial. **India Pediatr.**, Bombay, 2012. In press.

SAMRA, H. A.; MCGRATH, J. M. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations. **Adv. Neonatal Care**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 99-110, 2009.

SANTIAGO, L. B.; JORGE, S. M.; MOREIRA, A. C. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol rhythm in infancy. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 44, n. 2, p. 157-162, 1996.

SCHULZ, K. et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. **BMC Med.**, London, v. 8, n. 18, p. 1-9, 2010.

SCHUMANN, R. F.; BARBOSA, A. D. M.; VALETE, C. O. Incidência e gravidade da retinopatia e sua associação com morbidade e tratamentos instituídos no hospital universitário Antonio Pedro, entre 2003 a 2005. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 47-51, 2010.

SCOCHI, C. G. S. et al. A dor na unidade neonatal sob a perspectiva dos profissionais de enfermagem de um hospital de Ribeirão Preto-SP. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, DF, v. 59, n. 2, p. 188-194, 2006.

SHAH, P. S.; ALIWALAS, L. I.; SHAH, V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 3, p. CD004950, 2006.

SHINSATO, R. N. et al. Freqüência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 60-65, 2010.

SILVA, M. L.; MALLOZI, M. C.; FERRARI, G. F. Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotalamo-hipofisario-adrenal em crianças saudáveis menores de 3 anos. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 121-127, 2007.

SILVA, R. C. **Síntese de lipídeos estruturados por interesterificação de banha e óleo de soja para obtenção de sucedâneo da gordura do leite humano**. 2008. 163 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SILVA, T. M. et al. Dor sofrida pelo recém-nascido durante a punção arterial. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm.**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 726-732, 2009.

SIMONS, S. H. et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 290, n. 18, p. 2419-2427, 2003.

SIMONSE, E.; MULDER, P. G.; VAN BEEK, R. H. Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 129, n. 4, p. 657-663, 2012.

SKOGSDAL, Y.; ERIKSSON, M.; SCHOLIN, J. Analgesia in newborns given oral glucose. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 86, n. 2, p. 217-220, 1997.

SLATER, R. et al. Latency to facial expression change following noxious stimulation in infants is dependent on postmentrual age. **Pain**, Amsterdam, v. 146, n. 1/2, p. 177-182, 2009.

SLEVIN, M. et al. Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. **Br. J. Ophthalmol.**, London, v. 81, n. 9, p. 762-764, 1997.

SOUZA, R. O que é um estudo clínico randomizado? **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 1, p. 3-8, 2009.

SPENCE, K. et al. Evidenced-based clinical practice guideline for management for newborn pain. **J. Paediatr. Child Health**, Melbourne, v. 46, n. 4, p. 184-192, 2010.

STEPTOE, A. et al. Stress responsivity and socioeconomic status: a mechanism for increased cardiovascular disease risk? **Eur. Heart J.**, London, n. 22, p. 1757-1763, 2002.

STEVENS, B.; YAMADA, J.; OHLSSON, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 1, p. CD001069, 2010.

STEVENS, B. et al. Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: is it effective and safe for repeated use over time? **Clin. J. Pain**, New York, v. 21, n. 6, p. 543-548, 2005.

STEVENS, B. et al. Premature infant pain profile: development and initial validation. **Clin. J. Pain**, New York, v. 2, n. 12, p. 13-22, 1996.

STEVENS, B. J.; JOHNSTON, C. C.; HORTON, L. Factors that influence behavioral pain responses of premature infants. **Pain**, Amsterdam, v. 59, n. 1, p. 101-109, 1994.

SUN, X. et al. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 99, n. 3, p. 329-334, 2010.

TADDIO, A. et al. Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago, v. 157, n. 11, p. 1071-1074, 2003.

TADDIO, A. et al. Effect of liposomal lidocaine and sucrose alone and in combination for venipuncture pain in newborns. **Pediatrics**, Springfield, v. 127, n. 4, p. 940-947, 2011.

TAKAHASHI, Y. et al. Comparison of salivary cortisol, heart rate, and oxygen saturation between early skin-to-skin contact with different initiation and duration times in healthy, full-term infants. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 87, n. 3, p. 151-157, 2011.

TÖRNHAGE, C. J. et al. Plasma somatostatin and choclecystokinin levels in response to feeding in preterm infants. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 27, n. 2, p. 199-205, 1998.

TSAO, J. C. et al. A review of CAM for procedural pain in infancy: part I. Sucrose and non-nutritive sucking. **Evid. Based Complement Alternat. Med.**, Oxford, v. 5, n. 4, p. 371-381, 2008.

UPADHYAY, A. et al. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 93, n. 1, p. 518-522, 2004.

UVNÄS-MOBERG, K.; MARCHINI, G.; WIBNERG, J. Plasma cholecystokinin concentrations after breast feeding in healthy 4 day old infants. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 68, n. 1, p. 46-48, 1993.

UYAN, Z. S. et al. Effect of foremilk and hindmilk on simple procedural pain in newborns. **Pediatr. Int.**, Carlton South, v. 47, n. 3, p. 252-257, 2005.

VIEIRA, J. et al. Ensaio do cortisol na saliva como um método para a avaliação da fração livre sérica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, Botucatu, v. 28, n. 1, p. 8-10, 1984.

WARNOCK, F. et al. Brief report: maternal kangaroo care for neonatal pain relief: a systematic narrative review. **J. Pediatr. Psychol.**, Washington, v. 35, n. 9, p. 975-984, 2010.

WARNOCK, G.; LANDER, J. Foundation of knowledge about neonatal pain. **J. Pain Symptom Manage.**, Madison, v. 27, n. 2, p. 170-179, 2004.

XIOMEI, C.; LUNDIGTON-HOE, S. M.; WALSH, S. Randomized crossover trial of kangaroo care to reduce biobehavioral pain responses in preterm infants: a pilot study. **Biol. Res. Nurs.**, Thousand Oarks, v. 13, n. 2, p. 204-216, 2011.

YANG, M. C. et al. Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Acta Paediatr.**, Oslo, 2012. In press.

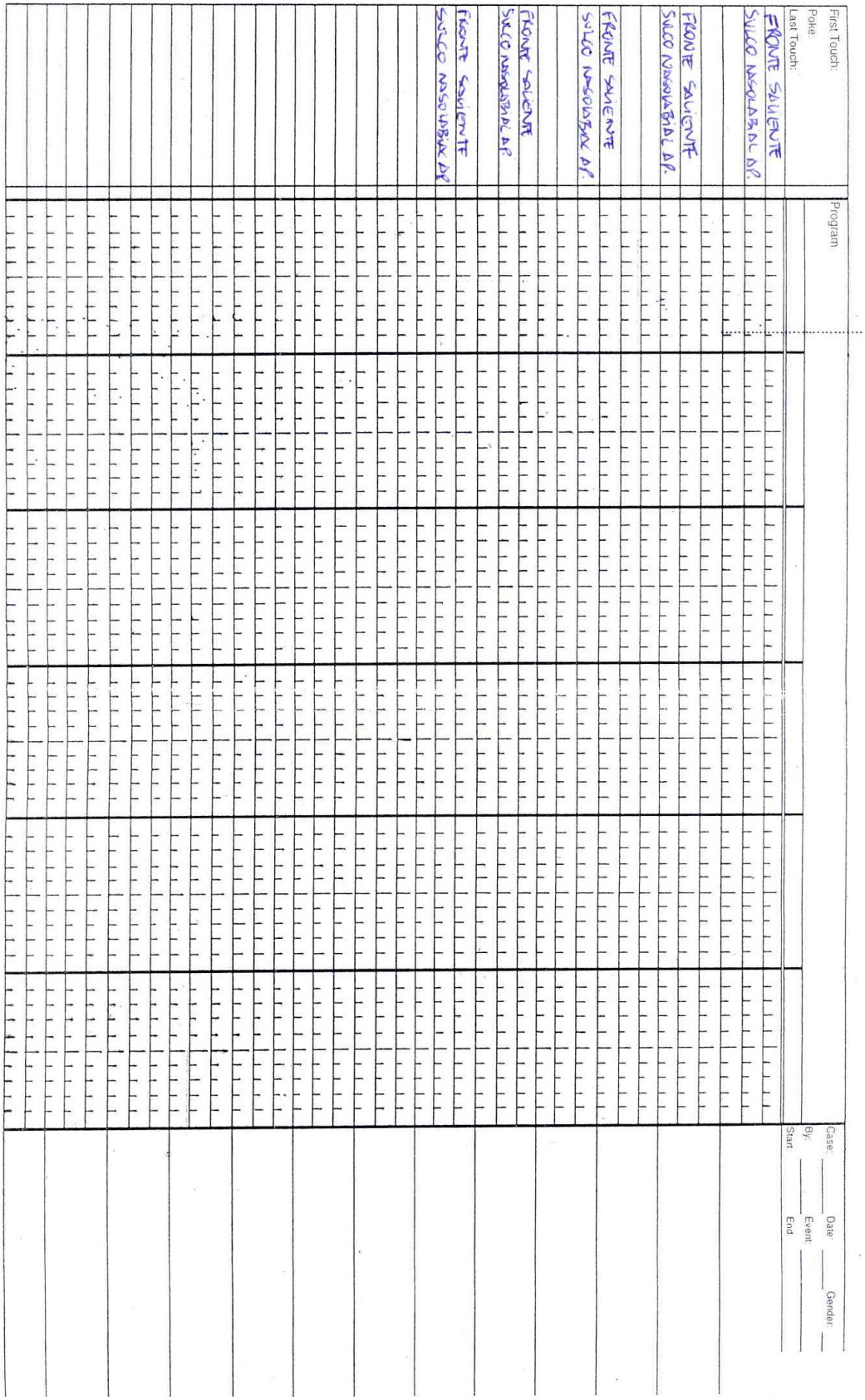
ZANARDO, V. et al. Beta endorphin concentrations in human milk. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 33, n. 2, p. 160-164, 2001.

ZIN, A. et al. Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 875-883, 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Mímica facial - Neonatal Facial Activity Coding System (NFCS)



APÊNDICE B

Instrumentos para coleta de dados neonatais

Código RN _____ Data da coleta: _____/_____/_____

1 Dados relacionados ao nascimento

1.1 Registro HC_____ 1.2 Data de nascimento ___/___/_____
1.3 RN de _____
1.4 Sexo: ( )F ( )M 1.5 Peso ao nascer: _____g 1.6 Apgar: 1ºmin____ 5ºmin____
1.7 Local nascimento: ( )HC ( ) outro_____
1.8 Tipo de parto: ( )vaginal ( )cesáreo ( )fórceps 1.9 IG: ____s____d
1.10 Método: ( )TA ( )USG ( )Ballard ( )Capurro
1.11 Assistência ao nascimento ( )oxigenação ( )reanimação ( )aspiração gástrica outras: _____ 1.12 Dias de vida: _____

2 Dados relacionados à internação

2.1 Internação anterior à atual: ( )UTIN ( )UCIN ( )AC ( )CO
2.1.2 Tempo: ____ dias 2.1.3 HD: ( )icterícia/hiperbilirrubinemia ( )hipoglicemia ( )síndrome do desconforto respiratório ( )apnéia da prematuridade ( )displasia broncopulmonar ( )persistência do canal arterial ( )retinopatia da prematuridade ( )sepse ( )enterocolite necrosante ( )outras _____
2.2 Local de internação atual: ( )UCIN ( )AC 2.2.1 Data admissão ____/____/_____
2.2.3 Tempo _____ dias
2.2.4 HD atual: ( )icterícia/hiperbilirrubinemia ( )hipoglicemia ( )síndrome do desconforto respiratório ( )apnéia da prematuridade ( )displasia broncopulmonar ( )persistência do canal arterial ( )retinopatia da prematuridade ( )sepse ( )enterocolite necrosante ( )outras _____

3 Dados relacionados ao exame de fundo de olho para diagnóstico da Retinopatia da Prematuridade

3.1 Avaliação: ( )1ª ( )2ª ( )3ª ( )4ª 3.2 Colírio p/ dilatação: ( )Tropicamida ( )Fenilefrina ( )outro_____
3.3 Hora dilatação _____ 3.4 Colírio anestésico: ( )Proximetacaína ( )Outro _____
3.5 Hora anestésico OD _____ 3.6 Hora anestésico OE _____
3.7 Hora início exame OD _____ 3.8 Hora início exame OE _____

4 Dados relacionados à coleta da saliva para dosagem cortisol neonatal

4.1 Hora coleta basal _____ 4.2 Estado do bebê durante coleta: ( )sono profundo ( )sono ativo ( )alerta quieto ( )alerta ativo ( )choro
4.3 Hora coleta resposta (30min após exame) _____ 4.4 Estado: ( )sono profundo ( )sono ativo ( )alerta quieto ( )alerta ativo ( )choro
4.5 Hora coleta recuperação (60min após exame) _____ 4.6 Estado: ( )sono profundo ( )sono ativo ( )alerta quieto ( )alerta ativo ( )choro

5 Dados relacionados à terapêutica

5.1 Medicações em uso no dia da coleta: ( )amicacina ( )ampicilina ( )aminofilina
( )cefotaxima ( )cefalexina ( )ceftriaxona ( )digoxina ( )dipirona ( )domperidona
( )espironolactona ( )fluconazol ( )furosemida ( )gentamicina ( )vancomicina
( )omeprazol ( )polivitaminas ( )ranitidina ( )salbutamol ( )sulfato ferroso
( )outros:_____
5.2 Oxigenoterapia inalatória: ( )não ( )sim
5.3 Terapia intravenosa: ( )não ( )sim Especifique: _____
5.4 Outra _____

6 Dados relacionados aos procedimentos invasivos

6.1 Procedimentos recebidos nas 24 horas antes da coleta: ( )aspiração nasal ( )aspiração gástrica ( )aspiração traqueal ( )cateter umbilical ( )cateter central de inserção periférica ( )drenagem torácica ( )extubação traqueal ( )inserção de cateter central
( )intramuscular ( )intubação orotraqueal ( )punção arterial ( )punção calcâneo
( )punção capilar ( )punção lombar ( )punção venosa ( )remoção de adesivos
6.1.1 Nº de procedimentos: _____
6.1.2 Uso de medida para alívio da dor: ( )não ( )sim 6.1.3 Se sim, especifique: ( )sacarose
( )amamentação ( )leite materno/humano ( )posição canguru ( )contenção ( )colo materno ( )sucção não-nutritiva ( )EMLA ( )lidocaína ( )tetracaína gel ( )outro _____

7 Dados relacionados à alimentação

7.1 Prescrição do dia anterior: _____
7.1.1 Tipo de leite: ( )materno ( )leite artificial ( )misto
7.1.2 Técnica (uma ou mais): ( )seio materno ( )translactação ( )gavagem com seringa
( )bomba de infusão ( )copo ( )mamadeira

APÊNDICE C

Instrumentos para coleta de dados maternos

Caracterização da mãe Código mãe/RN _____ Data:___/___/____

Nome mãe: _____

1 Dados sociodemográficos

1.1 Idade _____anos 1.2 Local de nascimento: ( )Ribeirão Preto ( )Outro _____
1.3 Escolaridade: ( )Básico ( )Fundamental ( )Superior ( )Completo ( )Incompleto
1.4 Trabalha: ( )Sim ( )Não 1.5 Profissão _____
1.6 Religião: _____
1.7 Estado civil: ( )Casada ( )Amasiada ( )Divorciada ( )Separada ( )Viúva ( )Solteira
1.8 Moram com: ( )parceiro ( ) pais ( ) sozinha ( )familiares

2 Dados relacionados à gestação e ao parto

2.1 DN: _____/____/____ 2.2 Paridade materna G___A___P___
2.3 Tipo de parto: ( )N ( )F ( )C 2.4 Gemelar: ( )Não ( )Sim
2.5 Óbito fetal: ( )Não ( )Sim Idade ___ dias Ano_____
2.6 Óbito neonatal: ( )Não ( )Sim Idade _____ dias Ano_____
2.7 Parto Prematuro: ( )0 ( )1º ( )2º ( )3º 2.8 Fumou durante a gestação: ( )Não ( )Sim
2.9 Fuma atualmente: ( )Não ( )Sim 2.10 Nº cigarros/dia _____
2.11 Ingestão de bebidas alcoólicas: ( )Não ( )Sim 2.12 Drogadita: ( )Não ( )Sim
2.13 Tipo de droga: _____
2.14 Tempo de uso/freqüência _____ 2.15 Internação uso da droga: ( )Não ( )Sim
2.16 Pré-natal: ( )Não ( )Sim 2.17 Unidade de Saúde _____
2.18 Intercorrência durante a gestação: ( )Não ( )Sim 2.12 Qual _____

3 Dados relacionados à internação

3.1 Internada Alojamento Conjunto: ( )Sim ( )Não
3.2 Data admissão _____/_____/_____ 3.3 Tempo _____
3.4 HD _____

4 Dados relacionados à terapêutica

4.1 Medicação prescrita: ( )antibiótico ( )analgésico ( )opióide ( )corticoesteróides
( )outros _____
4.2 Frequência: _____ 4.3 Última dose: _____/_____ _____:_____h

APÊNDICE D

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Código: _____

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu _____ portador(a) do R.G. _____, aceito participar da pesquisa: **"EFETIVIDADE DO LEITE HUMANO NO ALÍVIO DA DOR NO PREMATURO SUBMETIDO AO EXAME DE FUNDO DE OLHO"**, sob a responsabilidade da pesquisadora Laiane Medeiros Ribeiro (COREn-RN 115.265), doutoranda do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob orientação da Profa. Dra. Carmen Gracinda Silvan Scochi.

Convidamos você a participar desta pesquisa cujo **objetivo da pesquisa** é investigar se o leite humano é tão efetivo como a sacarose (um tipo de açúcar) no alívio da dor do bebê prematuro durante o exame de fundo de olho para prevenção da retinopatia da prematuridade (alterações nos olhos que podem levar a cegueira).

Os bebês serão sorteados para ver em qual grupo de pesquisa ele participará: se naquele que recebe 2ml de leite humano (de preferência o da própria mãe) por via oral (boca) na seringa - 2 minutos antes do exame de fundo de olho, ou naquele que recebe até 2ml de sacarose (um tipo de açúcar) por via oral na seringa - 2 minutos antes e durante o exame de fundo de olho.

Primeiramente levantaremos alguns dados no prontuário do bebê. Filmaremos com duas câmeras os comportamentos (expressões faciais, choro, movimentação dos membros e do corpo) do bebê 5 minutos antes, durante todo o período de duração do exame de fundo de olho e 5 minutos após. Ao mesmo tempo estaremos monitorando o batimento cardíaco do bebê a sua oxigenação por meio de um equipamento conectado a pele dele (sensor). Também coletaremos duas amostras de saliva do bebê antes do exame de fundo de olho e 20 minutos após para dosagem do cortisol (hormônio liberado quando se fica estressado). Estes dados serão coletados pela pesquisadora e dois auxiliares de pesquisa, em aproximadamente 30 minutos.

As imagens acerca dos comportamentos do bebê serão analisadas em outro momento, já que as gravações serão passadas para DVD e assistidas em televisor.

Os resultados deste estudo irão contribuir com conhecimentos que ajudarão a implantação de ações que promovam o alívio da dor do bebê durante o exame de fundo de olho para prevenção da retinopatia da prematuridade.

Após ser esclarecido sobre o objetivo da pesquisa, como será feita a coleta dos dados e como participarei da mesma, e ciente dos meus direitos, abaixo descritos, aceito participar voluntariamente da pesquisa e autorizo a filmagem do exame de fundo de olho.

- A participação é voluntária e há liberdade para retirar meu consentimento em qualquer momento de realização da pesquisa, sem sofrer qualquer prejuízo.
- Os dados serão utilizados somente para esta pesquisa, ficarão de posse da pesquisadora e serão mantidos em sigilo.
- Na divulgação dos resultados deste trabalho em eventos e revistas científicas, não haverá a identificação dos nomes dos participantes.
- Nada além do que está sendo explicado será feito e não há riscos, apenas o desconforto e a dor (mas esperamos aliviá-la com a sacarose ou leite humano) decorrente da realização do exame de fundo de olho, que rotineiramente é realizado na unidade neonatal; também não haverá custos para participar desta pesquisa.
- Ao final da pesquisa, se for de seu interesse, você terá livre acesso aos resultados da mesma, podendo discutir junto à pesquisadora.
- Caso você sinta necessidade de falar com a pesquisadora durante e/ou após a coleta de dados, você poderá fazê-lo pelo telefone (16) 3602-3411 (Laiane ou Carmen) ou na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP, Av. Bandeirantes 3900, Campus Universitário.

_____	_____
Participante da pesquisa	Laiane Medeiros Enfa. COREn-RN 115265 pesquisadora

Ribeirão Preto, ___ de _____ de 20____.

ANEXO

ANEXO A

Comitê de Ética em Pesquisa HCFMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO
assistência - ensino - pesquisa

Ribeirão Preto, 20 de outubro de 2010

Ofício nº 3558/2010
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"EFETIVIDADE DO LEITE HUMANO NO ALÍVIO DA DOR NO PREMATURO SUBMETIDO AO EXAME DE FUNDO DE OLHO"**, foi analisado "AD REFERENDUM" pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP nº 11027/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
LAIANE MEDEIROS RIBEIRO
PROFª DRª CARMEN GRACINDA SILVAN SCOCHI (Orientadora)
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP