UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

MARIANA BUENO

**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**

SÃO PAULO

2011

MARIANA BUENO

**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**

**Tese apresentada à Escola de
Enfermagem da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor
em Ciências.**

Área de concentração:

Cuidado em Saúde

Orientadora:

Profa. Dra. Amélia Fumiko Kimura

SÃO PAULO

2011

Nome: Mariana Bueno

Título: 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.

Tese apresentada à Escola de Enfermagem
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

A meus pais, ***Tobias e Fátima***, a quem tanto amo, admiro e respeito, não há palavras suficientes para expressar minha gratidão por toda sua doação e empenho em minha formação pessoal e profissional e por seu apoio, sempre essencial, em cada momento da minha vida

Ao ***Marcos***, meu amor, companheiro e amigo, sua presença e cumplicidade me estimulam a buscar a concretização dos meus sonhos, seu entusiasmo e carinho me impedem de esmorecer nos momentos mais difíceis, seu amor me completa

A meus queridos irmãos, ***Marília e Tobias***, que tanto me apóiam, incentivam e animam, sua companhia é sempre fundamental

Aos ***recém-nascidos e suas famílias***, que tornaram possível a realização deste sonho

Agradecimientos

À **Profa. Dra. Amélia Fumiko Kimura**, pela sabedoria, generosidade, dedicação e paciência com que conduziu esta orientação, pelo exemplo de caráter e seriedade, por me incentivar a alçar voos cada vez mais altos ao longo desses anos de Mestrado e Doutorado, por compartilhar comigo conquistas e realizações, pelo apoio e incentivo nos momentos mais desafiadores

À **Profa. Dra. Bonnie Stevens**, pelas oportunidades de crescimento profissional, por me receber em sua equipe de trabalho durante o período de estágio em Toronto e pela contribuição para a concretização deste estudo

À **Profa. Dra. Denise Gastaldo**, pelo incentivo e valiosa contribuição na viabilização do estágio na Universidade de Toronto e respectiva acolhida em Toronto

Às **Profas. Dras. Miriam Aparecida Barbosa Merighi, Sônia Maria Junqueira Vasconcellos de Oliveira, Neide de Souza Praça e Maria Alice Tsunechiro**, pelo convívio e exemplo de dedicação e competência profissional

Aos **docentes e funcionários do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Psiquiátrica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, pelo apoio e incentivo oferecidos decorrer do Doutorado

Ao **Serviço de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, pela confiança e pelos esforços dispensados na concretização das inúmeras atividades desenvolvidas durante o Doutorado

À querida amiga **Eliseth Leão**, pela inestimável amizade, por me incentivar, aconselhar e ajudar a crescer pessoal e profissionalmente, e por acreditar em mim até mesmo quando eu duvidei

Às queridas avós **Mathilde e Helena**, pelo amor e carinho, por compreenderem meus períodos de ausência e por orarem por mim

A meu tio **João Bueno**, pelo carinho, incentivo e compreensão

A meu cunhado **Thiago Fernandes**, pelo apoio e incentivo

À **Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs**, pela valiosa contribuição no Exame de Qualificação e pelos esforços dispensados para viabilização desta pesquisa

A **Patrícia Camargo**, pela presença constante e fundamental no período de coleta de dados e pela amizade construída ao longo dos anos de pós-graduação

A **Edi Toma**, pela amizade, carinho e por ser um exemplo de amor e dedicação à enfermagem neonatal

À **equipe de enfermagem do Berçário Anexo à Maternidade** do Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial, **Priscila Cardoso, Jayriane Sotelo, Carolina Pinheiro, Larissa Tavares, Maria de Jesus Silva e Dediane Carneiro**, por tornarem possível a concretização deste trabalho

Às colegas do **Grupo de Pesquisa Enfermagem e Cuidado Neonatal**, pelas contribuições e trocas de experiências no decorrer do Doutorado

A **Marina Salvetti**, pela companhia em Toronto, pelo estreitamento da amizade ao longo do Doutorado e pelas palavras e gestos de apoio e incentivo

A **Denise Harrison**, pela generosidade, acolhimento, valiosas oportunidades de trabalho e pelos momentos de descontração compartilhados em Toronto

Às amigas **Patrícia Avansi, Fernanda Romaguera, Patrícia Mariano, Camilla Schneck e Thaíla Castral**, pela amizade e carinho, pelo incentivo e compreensão em meus momentos de ausência

A **Janet Yamada, Sobia Khan, Montserrat Gea, Roser Ricoma, Mayte Moreno, Carmen Nuin e Roberta Cardoso**, pela companhia, amizade e pelos bons momentos vividos em Toronto

A **Olga Kiuck**, pela inesgotável paciência, compreensão e disponibilidade em me capacitar na codificação da mímica facial neonatal e pela codificação de vídeos desta pesquisa

A **Thaís Cocareli**, pelos ensinamentos, paciência e cuidadoso tratamento estatístico dos dados

À **Profa. Ivone Borelli**, pela cuidadosa revisão de língua portuguesa

À **Sra. Sueli do Carmo da Conceição**, pela preocupação, carinho e atenção que me dispensou

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro (processos #2008/52891-8 e #2008/11607-5), fundamental para a concretização desta pesquisa e do estágio em Toronto

À **Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo**, pelos auxílios financeiros concedidos, essenciais para minha participação em eventos científicos e para a concretização do estágio em Toronto

Ao Programa *Pain in Child Health (PICH)* e a *Mayday Foundation*, pela importante contribuição em minha formação como pesquisadora e pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional

Ao Programa *International Nursing PhD Collaboration (INPhD)*, por favorecer a concretização do estágio em Toronto e estimular o estabelecimento de parcerias internacionais

A **Anie**, que continua a acompanhar-me constante e incondicionalmente.

*“As grandes coisas não se constroem
baseadas em impulsos, mas com a
soma de pequenos passos que se unem.”*

(Vincent van Gogh)

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 [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

RESUMO

Introdução: Recém-nascidos (RN) pré-termo tardios são submetidos repetidamente a lancetagem de calcâneo para controle glicêmico nas primeiras horas de vida. A lancetagem, embora dolorosa, raramente é acompanhada de medida analgésica. **Objetivo:** Comparar a eficácia do leite materno ordenhado com glicose 25% nos escores da dor em recém-nascidos pré-termo tardios, submetidos à lancetagem de calcâneo. **Método:** Ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, conduzido no Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-ICrFMUSP) no período de agosto de 2009 a maio de 2010. A amostra foi de 113 RN, dos quais 56 randomizados no grupo experimental (GE) e 57, no grupo controle (GC). Dois minutos antes de serem submetidos à lancetagem de calcâneo, o GE recebeu 2mL de leite materno ordenhado (LMO) por via oral e os do GC, 2mL de glicose 25% por via oral. O desfecho primário foi o escore da dor obtido com a escala *Premature Infant Pain Profile (PIPP)* nos primeiros 180 segundos após a lancetagem (T30, T60, T90, T120, T150 e T180). Os desfechos secundários foram alterações relacionadas à mímica facial (sobrancelhas salientes, olhos espremidos, sulco nasolabial), frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio (SatO_2), choro e eventos adversos. O projeto de pesquisa recebeu aprovação do comitê de ética da instituição, local do estudo, e foi registrado no *Australian and New Zealand Clinical Trials Registry*. **Resultados:** Pela ausência ou volume insuficiente de LMO, 25 neonatos não receberam a intervenção, mas foram incluídos na análise por intenção de tratar. Os grupos foram homogêneos em relação ao tipo de parto, Apgar no 5º minuto de vida, sexo, idade gestacional, idade em horas, intervalo entre a última mamada e a coleta de dados e glicemia capilar. Observou-se diferença estatística significativa quanto ao peso do nascimento ($p=0,013$) e peso na data do procedimento ($p=0,017$). A análise de variância (ANOVA) indicou escores de dor inferiores no GC: houve diferença significativa entre os grupos de alocação, independente do tempo ($p<0,001$) e, ao longo do tempo, independente da intervenção ($p<0,001$). O GC apresentou maior frequência de escores *PIPP* indicativos de dor mínima ou ausência de dor ($p=0,002$ e, na análise por intenção de tratar, $p=0,003$). A avaliação da mímica facial demonstrou menor porcentagem média de tempo de ocorrência de sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial para o GC em relação ao GE. Para sobrancelhas salientes, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p<0,001$) e ao longo do tempo ($p<0,001$). Com relação aos olhos espremidos, a ANOVA indicou interação ($p=0,001$). Para os neonatos que receberam leite materno, houve diferença significativa na ocorrência de olhos espremidos no T30 e nos demais intervalos, com redução da ocorrência da mímica ao longo do tempo ($p\leq 0,0014$). No GC, foi observada redução significativa na ocorrência de

olhos espremidos, em relação ao T30, no T90 ($p=0,0155$), no T150 ($p=0,0261$) e no T180 ($p=0,0122$). Quanto ao sulco nasolabial, observou-se interação ($p<0,001$). No GE, houve diferença estatisticamente significativa entre o T30 e todos os demais períodos de avaliação ($p<0,001$), exceto entre o T30 e T60. Para o GC, observou-se redução significativa só entre T30 e T90 ($p=0,022$) e entre T30 e T180 ($p=0,0175$). Houve interação entre as intervenções e ao longo do tempo na avaliação da FC ($p=0,027$). Não se observou diferença estatisticamente significativa na FC ao longo do tempo para o GE ($p=0,563$) e para o GC ($p=0,955$). Para SatO₂, observou-se diferença significativa entre os grupos ($p=0,004$) e ao longo do tempo ($p=0,017$). Foi observado choro pós-procedimento em 33 neonatos no GE e em 19 no GC ($p=0,001$ e na análise por intenção de tratar, $p=0,001$). A porcentagem média de tempo de choro foi maior no GE ($p=0,014$). Os eventos adversos foram benignos e autolimitados, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,736$ e na análise por intenção de tratar, $p=0,637$). A margem de não inferioridade estabelecida foi de 2 pontos e, para o teste da hipótese, o intervalo de confiança de 95% foi de 1,507 a 4,483. **Conclusão:** O teste da hipótese de não inferioridade do efeito do LMO em relação ao efeito da solução de glicose 25% no escore da dor *PIPP* em neonatos pré-termo tardios submetidos à punção capilar em calcâneo foi inconclusivo.

PALAVRAS-CHAVE: Recém-nascido, dor, analgesia, leite humano, glicose

Bueno M. Expressed breast milk and 25% glucose for pain relief in late preterm infants during heel lancing: a noninferiority randomized controlled trial [dissertation]. São Paulo (SP), Brasil: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

ABSTRACT

Background: Late preterm neonates undergo repeated heel lancing during their first hours of life due to capillary blood glucose monitoring. Heel lancing is a painful procedure however pain relief strategies are rarely implemented prior to the lances. **Aim:** To compare the efficacy of expressed breast milk and 25% glucose on pain scores of late preterm infants during heel lancing. **Methods:** This is a noninferiority randomized controlled trial, conducted at the *Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-ICrFMUSP)* between August 2009 and May 2010. A total of 113 newborns were randomized: 56 comprised the experimental group (EG) and 57, the control group (CG). Two minutes before heel lancing, EG received 2mL of expressed breast milk (EBM) orally and CG received 2mL of 25% glucose orally. The Premature Infant Pain Profile (PIPP) score was the primary outcome and it was assessed within 180 seconds after lancing (T30, T60, T90, T120, T150 and T180). Secondary outcomes were: grimacing (brow bulging, eye squeezing, nasolabial furrowing), changes in heart rate (HR), and oxygen saturation (SpO₂), crying, and adverse events. The research project was approved by the local ethics committee and was registered at the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry. **Results:** Due to absence or insufficient volume of EBM, 25 neonates did not receive the intervention, but were included in the intention to treat analysis. The groups were similar with respect to type of delivery, Apgar score at 5 minutes, sex, gestational age, postnatal age in hours, interval between last feeding and data collection, and capillary blood glucose. There were statistically significant differences amongst the groups regarding birth weight ($p=0.013$) and weight at the time of the procedure ($p=0.017$). The analysis of variance (ANOVA) indicated lower pain scores in the CG: there was a significant difference between the interventions, regardless time ($p<0.001$), and main effect of the time, independent of the intervention ($p<0.001$). The CG had a higher frequency of PIPP scores indicative of minimal pain or absence of pain ($p=0.002$ and $p=0.003$ on intention to treat analysis). Lower mean percentage of time of brow bulging occurrence, eye squeezing and nasolabial furrowing was observed for CG in comparison to EG. There was a statistically significant difference on brow bulging occurrence amongst the groups ($p<0.001$) and over the time ($p<0.001$). ANOVA indicated interaction between interventions and time ($p=0.001$) for eye squeezing. Infants who received breast milk demonstrated significant reduction on eye squeezing occurrence when comparing T30 and the remaining intervals ($p\leq 0.0014$). In the CG, a significant reduction on eye squeezing were observed when comparing T30 to T90 ($p=0.0155$), to T150 ($p=0.0261$) and to T180 ($p=0.0122$). As for nasolabial furrowing, there was interaction ($p<0.001$). Statistically significant differences between the T30 and all other periods

($p < 0.001$) were observed for EG, except when comparing T30 and T60. For neonates who received glucose, there were significant reductions in nasolabial furrowing occurrence between T30 and T90 ($p = 0.022$) and T30 and T180 ($p = 0.0175$). There was interaction in the evaluation of HR ($p = 0.027$). No statistically significant differences were observed in HR over time for EG ($p = 0.563$) and CG ($p = 0.955$). Regarding SpO₂, there were significant differences between intervention groups ($p = 0.004$) and over the time ($p = 0.017$). Of the infants who received EBM, 33 cried after lancing; in the CG, 19 neonates cried ($p = 0.001$ and $p = 0.001$ on intention to treat analysis). Longer mean percentage of duration of crying was observed in EG ($p = 0.014$). Adverse events were benign and self-limited and there was no statistically significant difference among the groups ($p = 0.736$ and $p = 0.637$ on intention to treat analysis). Noninferiority margin was established in 2 points and the hypothesis test indicated a 95% confidence interval 1.507 to 4.483. **Conclusion:** The hypothesis test of noninferiority of EBM as compared to 25% glucose solution on reducing PIPP score in late preterm neonates undergoing heel lancing in was inconclusive.

KEYWORDS: Newborn, pain, analgesia, human milk, glucose

Bueno M. Leche materna ordeñado y glucosa 25% en el alivio del dolor en recién nacidos pre-termo tardíos sometidos a la punción del calcáneo: ensayo clínico aleatorio de no inferioridad [tesis]. São Paulo (SP), Brasil: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

RESUMEN

Introducción: Recién nacidos (RN) pre-termo tardíos son sometidos repetidamente a la punción del calcáneo para control glucémico en las primeras horas de la vida. Aunque dolorosa, la punción del calcáneo raramente es acompañada de medida analgésica. **Objetivo:** Comparar la eficacia de la leche materna ordeñada con la glucosa 25% en los escores del dolor en recién nacidos pre-termo tardíos, sometidos a la punción del calcáneo. **Método:** Ensayo clínico aleatorio, de no inferioridad, conducido en el *Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-ICrFMUSP)* en el periodo de agosto de 2009 a mayo de 2010. La muestra fue de 113 RN, de los cuales 56 fueron alocados en el grupo experimental (GE) y 57 en el grupo controle (GC). Dos minutos antes de ser sometidos a la punción del calcáneo, el GE recibió 2mL de leche materna ordeñado (LMO) por vía oral y los del GC, 2mL de glucosa 25% por vía oral. El desenlace primario fue el escore de dolor obtenido con la escala *Premature Infant Pain Profile (PIPP)* en los primeros 180 segundos después de la punción del calcáneo (T30, T60, T90, T120, T150 e T180). Los desenlaces secundarios fueron alteraciones relacionadas a la mímica facial (cejas salientes, ojos exprimido, surco nasolabial), frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (SatO₂), llanto y eventos adversos. El proyecto de investigación recibió aprobación del comité de ética de la institución, local del estudio, y fue registrado en el *Australian and New Zealand Clinical Trials Registry*. **Resultado:** Por ausencia o volumen insuficiente de LMO, 25 neonatos no recibieron la intervención, pero fueron incluidos en el análisis por intención de tratar. Los grupos fueron homogéneos en relación a tipo de parto, Apgar en el 5º minuto de vida, sexo, edad gestacional, edad en horas, intervalo entre la última mamada y la coleta de datos y glicemia capilar. Fue observada la diferencia estadística significativa cuanto al peso de nacimiento ($p=0,013$) y peso en la data del procedimiento ($p=0,017$). El análisis de variancia (ANOVA) indicó escores de dolor inferiores en el GC: hubo significativa diferencia entre los grupos de locación, independiente del tiempo ($p<0,001$), y a lo largo del tiempo, independiente de la intervención ($p<0,001$). El GC presentó frecuencia más grande de escores *PIPP* indicativos de dolor mínima o ausencia de dolor ($p=0,002$ y, en el análisis por intención de tratar, $p=0,003$). La evaluación de la mímica fácil demostró menor porcentaje media de tiempo de ocurrencia de cejas salientes, ojos exprimidos y surco nasolabial para el GC en relación al GE. Para cejas salientes, fue observada diferencia estadísticamente significativa para los grupos ($p<0,001$) y a lo largo del tiempo ($p<0,001$). Con relación a los ojos exprimidos, la ANOVA indicó interacción ($p=0,001$). Para los neonatos que recibieron leche materna, fue observada significativa diferencia en la ocurrencia de ojos exprimidos en el T30 y en los otros intervalos, con reducción de la ocurrencia de la mímica a lo largo del tiempo

($p \leq 0,0014$). En el GC fue observada la significativa reducción de ojos exprimidos, en relación al T30, en el T90 ($p=0,0155$), en el T150 ($p=0,0261$) y en el T180 ($p=0,0122$). Cuanto al surco nasolabial, fue observado interacción ($p < 0,001$). En el GE, hubo diferencia estadísticamente significativa entre el T30 y todos los otros períodos de evaluación ($p < 0,001$), excepto entre el T30 y T60. Para el GC, fue observado reducción significativa solo entre T30 y T90 ($p=0,022$) y entre T30 y T180 ($p=0,0175$). Hubo interacción entre la evaluación de la FC ($p=0,027$). No fue observada diferencia estadísticamente significativa en la FC a lo largo del tiempo para el GE ($p=0,563$) y para el GC ($p=0,955$). Para SatO₂, fue observada diferencia significativa entre los grupos ($p=0,004$) y a lo largo del tiempo ($p=0,017$). Fue observado llanto pos-procedimiento en 33 neonatos en el GE y en 19 en el GC ($p=0,001$ y en el análisis por intención de tratar, $p=0,001$). El porcentaje medio de tiempo de llanto fue más grande en el GE ($p=0,014$). Los eventos adversos fueron benignos y auto limitados y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0,736$ y en el análisis por intención de tratar, $p=0,637$). Se estableció el margen de no inferioridad de 2 puntos y para el teste de la hipótesis el intervalo del confianza al 95% fue entre 1,507 y 4,483.

Conclusión: El teste de la hipótesis de no inferioridad del efecto del LMO en relación al efecto de la solución de glucosa 25% en el score de dolor *PIPP* en neonatos pre-termo tardíos sometidos a la punción capilar en calcáneo fue inclusivo.

PALABRAS-CLAVE: Recién nacido, dolor, analgesia, leche humana, glucosa

Lista de ilustrações

<i>Ilustração</i>	<i>Título</i>	<i>Página</i>
Quadro 1 -	Perfil da dor no recém-nascido pré-termo (<i>Premature Infant Pain Profile - PIPP</i>)	75
Figura 1 -	Representação esquemática dos procedimento da coleta de dados, São Paulo, 2010	86
Figura 2 -	Fluxo dos participantes do estudo, segundo recrutamento, randomização e análise dos dados, São Paulo, 2010	98
Figura 3 -	Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sobrelhas salientes pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	110
Figura 4 -	Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de olhos espremidos pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	115
Figura 5 -	Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	116
Figura 6 -	Médias das FC máximas antes e após o procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	119
Figura 7 -	Médias das SatO ₂ mínimas antes e após o procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	121
Figura 8 -	Médias dos escores <i>PIPP</i> , segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	124
Figura 9 -	Representação esquemática do teste de hipótese de não inferioridade, São Paulo, 2010	130

Lista de tabelas

<i>Tabela</i>	<i>Título</i>	<i>Página</i>
Tabela 1 -	Distribuição dos RN em relação ao setor de internação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	99
Tabela 2 -	Distribuição dos RN em relação ao tipo de parto, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	100
Tabela 3 -	Estatística descritiva referente ao Apgar de 5º minuto de vida, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	100
Tabela 4 -	Distribuição dos RN em relação do sexo, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	101
Tabela 5 -	Estatística descritiva referente à IG ao nascimento (em semanas completas) e IG corrigida (em semanas completas), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	101
Tabela 6 -	Distribuição dos RN em relação à idade, em horas, no momento do procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	102
Tabela 7 -	Estatística descritiva referente ao peso de nascimento (g) e peso na data do procedimento (g), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	103
Tabela 8 -	Distribuição dos RN conforme classificação por peso e idade gestacional, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	103
Tabela 9 -	Distribuição dos RN, conforme diagnósticos médicos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	104
Tabela 10 -	Estatística descritiva referente ao intervalo, em horas, entre a coleta de dados e a última mamada, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	105
Tabela 11 -	Estatística descritiva referente à glicemia capilar (mg/dL), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	105
Tabela 12 -	Distribuição dos RN em relação ao estado comportamental, durante o período de adaptação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	106
Tabela 13 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro, durante o período de adaptação, segundo grupos de	107

	alocação, São Paulo, 2010	
Tabela 14 -	Estatística descritiva referente ao tempo total de choro (em porcentagem) no período de adaptação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	107
Tabela 15 -	Distribuição dos RN em relação ao estado comportamental, antes da lancetagem de calcâneo, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	108
Tabela 16 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro prévio ao procedimento doloroso, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	108
Tabela 17 -	Estatística descritiva referente às porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sobrancelhas salientes pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	109
Tabela 18 -	Frequência de não ocorrência de sobrancelhas salientes no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	111
Tabela 19 -	Estatística descritiva referente às porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de olhos espremidos pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	112
Tabela 20 -	Frequência de não ocorrência de olhos espremidos no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	114
Tabela 21 -	Estatística descritiva referente à porcentagem de tempo em segundos de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	115
Tabela 22 -	Frequência de não ocorrência de sulco nasolabial no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	117
Tabela 23 -	Estatística descritiva referente à FC máxima nos períodos pré e pós-procedimento e diferença entre os valores médios pós-procedimento em relação ao T-15, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	118
Tabela 24 -	Estatística descritiva referente à SatO ₂ mínima nos períodos	120

pré e pós-procedimento e diferença entre os valores médios pós-procedimento em relação ao T-15, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Tabela 25 -	Distribuição dos RN em relação aos escores da dor, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	122
Tabela 26 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência da dor, segundo grupos de alocação, na análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010	122
Tabela 27 -	Estatística descritiva referente aos escores da dor mensurados pela escala <i>PIPP</i> pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	123
Tabela 28 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro após o procedimento doloroso, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	125
Tabela 29 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro, após o procedimento doloroso, nos grupos de alocação, segundo análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010	125
Tabela 30 -	Estatística descritiva referente ao tempo total de choro (em porcentagem) no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	126
Tabela 31 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de eventos adversos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	127
Tabela 32 -	Distribuição dos RN em relação à ocorrência de eventos adversos nos grupos de alocação, segundo análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010	128
Tabela 33 -	Distribuição dos RN em relação ao tipo de eventos adversos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010	129

Lista de abreviaturas e siglas

<i>Abreviatura/ Sigla</i>	<i>Significado</i>
AIG	Adequado para a idade gestacional
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> - Análise de variância
ANZCTR	<i>Australian and New Zealand Clinical Trials Registry</i>
AWHONN	<i>Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses</i>
BAM - ICrFMUSP	Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
βCM	β-casomorfina
BIIP	<i>Behavioral Indicators of Infant Pain</i>
BP	Baixo peso
bpm	Batimentos por minuto
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCK	Colecistocinina
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
cm	Centímetro
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> - Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CRIB	<i>Clinical Risk Index Baby</i>
CRIB II	<i>Clinical Risk Index Baby II</i>
DAN	<i>Douleur Aiguë du Nouveau-né</i>
DMP	Diferença entre médias ponderadas
DRP	Desconforto respiratório precoce
DUM	Data da última menstruação
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMLA [®]	Mistura eutética de lidocaína e prilocaína
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GABA	Ácido gamaaminobutírico
g	Grama
g/L	Grama por litro

GC	Grupo controle
GE	Grupo experimental
GIG	Grande para a idade gestacional
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> - Vírus da imunodeficiência humana
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IBCS	<i>Infant Body Coding System</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IG	Idade gestacional
IHAC	Iniciativa Hospital Amigo da Criança
Kg	Quilo
LMO	Leite materno ordenhado
M	Concentração molar
MBP	Muito baixo peso
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligramas por quilo
mL	Mililitro
mL/kg	Mililitro por quilo
MMC	Método Mãe Canguru
NFCS	<i>Neonatal Facial Coding System</i> - Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
N-PASS	<i>Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale</i>
NTISS	<i>Neonatal Intervention Therapeutic Scoring System</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i> - Perfil da dor no recém-nascido pré-termo
PNIAM	Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno
PSI	<i>Physiological Stability Index</i>
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SatO2	Saturação de oxigênio
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos

SF	Soro fisiológico
<i>SNAP</i>	<i>Score for Neonatal Acute Physiology</i>
<i>SNAP-II</i>	<i>Score for Neonatal Acute Physiology II</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
<i>UNICEF</i>	<i>United Nations Children's Fund</i> - Fundo das Nações Unidas para Infância
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial da Saúde

Sumário

1	INTRODUÇÃO	26
1.1	O recém-nascido pré-termo tardio	28
1.2	Dor no período neonatal	32
1.3	Evidências do efeito do leite materno ordenhado e das fórmulas lácteas na dor e no estresse no período neonatal	40
1.4	Evidências do efeito das soluções adocicadas na dor e no estresse no período neonatal	49
1.5	Justificativa do estudo	57
2	HIPÓTESE DO ESTUDO	61
3	OBJETIVOS	63
3.1	Geral	64
3.2	Específicos	64
4	MÉTODO	65
4.1	Desenho do estudo	66
4.2	Local do estudo	67
4.3	População e amostra	68
4.3.1	Critérios de elegibilidade	68
4.3.1.1	Critérios de inclusão	68
4.3.1.2	Critérios de exclusão	69
4.3.2	Cálculo de tamanho de amostra	69
4.3.3	Randomização	70
4.4	Intervenção	71
4.4.1	Grupo experimental (GE)	71
4.4.2	Grupo controle (GC)	72
4.5	Desfechos	73
4.5.1	Primário	73
4.5.1.1	Escore de dor	73
4.5.2	Secundários	76
4.5.2.1	Mímica facial	76

4.5.2.2	Indicadores fisiológicos	77
4.5.2.3	Choro	78
4.5.2.4	Eventos adversos	78
4.6	Variáveis do estudo	79
4.6.1	Variáveis independentes	79
4.6.2	Variáveis dependentes	79
4.6.3	Variáveis de caracterização da amostra	79
4.7	Coleta dos dados	80
4.7.1	Consentimento	80
4.7.2	Estudo piloto	80
4.7.3	Instrumento de coleta dos dados	81
4.7.4	Equipamentos	81
4.7.5	Procedimentos de coleta dos dados	82
4.8	Análise das imagens	88
4.8.1	Perda dos dados	90
4.8.2	Confiabilidade da codificação da mímica facial	91
4.9	Tratamento dos dados e análise estatística	92
4.9.1	Banco de dados	92
4.9.2	Análise dos dados	93
4.10	Aspectos éticos	94
4.11	Registro do estudo	94
5	RESULTADOS	95
6	DISCUSSÃO	131
7	CONCLUSÃO	181
8	REFERÊNCIAS	185
9	APÊNDICES	201
10	ANEXOS	210

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros dias de vida do recém-nascido (RN) são marcados por inúmeros procedimentos terapêuticos e diagnósticos que promovem lesão tecidual e, conseqüentemente, dor. A realização de grande parte desses procedimentos independe da idade gestacional (IG) ao nascimento ou do quadro clínico do RN.

Neonatos pré-termo são, particularmente, vulneráveis por serem submetidos a maior número de procedimentos e permanecerem hospitalizados por período prolongado. Estudos vêm demonstrando que RN pré-termo apresentam alterações de sensibilidade e temperamento durante sua infância e adolescência, como possíveis conseqüências de múltiplas estimulações dolorosas no período neonatal (Grunau, Whitfield, Petrie, 1994; Buskila et al., 2003).

Recomendações e protocolos vêm sendo publicados na tentativa de se aprimorar o controle da dor em unidades neonatais (Anand, The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain, 2001; American Academy of Pediatrics, Canadian Pain Society, 2006). Contudo, ainda prevalece a incerteza a respeito das melhores estratégias de alívio da dor no RN a termo e no pré-termo, sobretudo, no que concerne à eficácia e segurança.

A abordagem terapêutica para o controle da dor neonatal e a busca de métodos adequados, efetivos e seguros para esta faixa etária, vêm sendo um desafio constante aos pesquisadores e profissionais que assistem esse segmento populacional.

1.1 O RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO TARDIO

A *World Health Organization* - Organização Mundial de Saúde (*WHO*) classifica como RN pré-termo, os nascidos antes de 37 semanas completas de gestação (*WHO*, 2007). De modo geral, neonatos pré-termo estão sujeitos a riscos elevados de morbidade e mortalidade, especialmente no caso de RN classificados como de baixo peso (BP) (Darcy, 2009).

O Sistema de Informação de Nascidos Vivos (*SINASC*) registrou, aproximadamente, 167 mil nascimentos entre 32 e 36 semanas de gestação no Brasil, em 2008. Isso representa 5,5% de um total de 3 milhões de nascimentos no ano (Brasil, 2009).

Estudo retrospectivo encontrou prevalência de prematuridade e/ou BP ao nascer em 12% do total de nascidos vivos no Estado de São Paulo, em 2000 (Kilsztajn et al., 2003). A condição de BP e/ou prematuridade esteve associada a nove em cada dez óbitos neonatais nesse período. O risco relativo (RR) de óbito neonatal em neonatos pré-termo ou BP comparado com RN a termo e peso superior a 2.500 gramas (g) foi de 48,2.

Uma revisão que incluiu 12 estudos de base populacional (Silveira et al., 2008) apontou aumento acentuado no número de nascimentos prematuros no País. Nas Regiões Sul e Sudeste, houve aumento da prevalência de prematuridade de 3,4% para 15%, entre 1978 e 2004. Na Região Nordeste, o aumento observado foi de 3,8% para 10,2%, entre 1984 e 1998. Disparidades entre os dados do *SINASC* e os encontrados nos estudos foram apontados pelos autores que atribuíram tais diferenças ao método de coleta de dados e à qualidade dos registros.

De modo geral, o cuidar de neonatos pré-termo envolve assistir RN de diversas características fisiológicas e anatômicas, gravidade clínica e IG ao nascimento. Assim, prover assistência que considere as necessidades e demandas específicas de cada neonato, de acordo com sua fase de desenvolvimento, é essencial para garantir melhor sobrevida, desenvolvimento e qualidade de vida futura.

Em 2004, a *Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN)*, dos Estados Unidos da América, propôs a *AWHONN Near-Term Initiative* com o objetivo de chamar a atenção dos profissionais de saúde para os neonatos próximos do termo, isto é, os nascidos com IG entre 34 e 36 semanas completas de gestação (Medoff-Cooper et al., 2005). Além disso, a iniciativa enfatiza a necessidade de realizar estudos que envolvam tal população, o estímulo ao desenvolvimento de protocolos de atenção ao neonato próximo do termo, o subsídio à prática clínica de profissionais envolvidos na assistência neonatal e chama a atenção dos profissionais e gestores de saúde para o impacto da prematuridade, ainda que discreta, sobre os RN, suas mães e famílias.

Em 2005, no workshop *Optimizing Care and Outcome of the Near-Term Pregnancy and the Near-Term Newborn Infant*, organizado pelo *National Institute of Child Health and Human Development of the National Institutes of Health*, Estados Unidos da América, foi sugerida a modificação da nomenclatura (Raju et al., 2006). A revisão do conceito visava a prevenir que os cuidados oferecidos a RN a termo fossem estendidos àqueles próximos do termo e que os riscos de morbidade dessa população fossem

subestimados. Desse modo, neonatos próximos do termo passaram a ser chamados de pré-termo tardios.

Os pré-termo tardios constituem um grupo populacional suscetível a apresentar instabilidade térmica, hipoglicemia, desconforto respiratório, apneia, bradicardia, sepse, hiperbilirrubinemia, dificuldade na alimentação, além de risco de prejuízo ao desenvolvimento neurológico (Medoff-Cooper et al., 2005; Raju et al., 2006; Engle et al., 2007; Darcy, 2009), condições comumente observadas em RN pré-termo, de modo geral. Contrariamente, os pré-termo tardios são percebidos como de menor gravidade e permanecem internados por menor tempo em relação aos pré-termo com IG inferior a 34 semanas ao nascer.

Portanto, o grande desafio dos profissionais de saúde é oferecer assistência adequada às necessidades daqueles que, embora assemelhem-se aos RN a termo e saudáveis, são particularmente vulneráveis em função da maturidade incompleta e dos riscos inerentes dessa condição.

Coorte prospectiva realizada no município de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, acompanhou 4.134 neonatos durante seu primeiro ano de vida, dos quais 447 (10,8%) eram pré-termo tardios (Santos et al., 2008). Comparados aos neonatos a termo, os pré-termo tardios apresentaram maior risco de escores de Apgar inferiores a 7 no 1º minuto [RR 1,7 (Intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,3 - 2,2)] e no 5º minuto de vida [RR 2,6 (IC95% 1,4 - 4,9)], maior incidência de internações em terapia intensiva [RR 1,6 (IC95% 1,2 - 2,1)], menor incidência de aleitamento materno nas primeiras 24 horas de vida [RR 0,9 (IC95% 0,8 - 0,9)], além de elevadas taxas de morbidade perinatal (ao se considerar hipotermia, hipoglicemia ou

desconforto respiratório) [RR 2,8 (IC95% 2,3 - 3,5)] e mortalidade neonatal [RR 5,1 (IC95% 1,7 - 14,9)].

O mesmo grupo de pesquisadores conduziu uma coorte prospectiva que envolveu 3.285 RN adequados para a idade gestacional (AIG), dos quais 371 (11,3%) eram pré-termo tardios (Santos et al., 2009). Os resultados indicaram prejuízo no ganho de peso [Odds Ratio (OR) 2,57 (IC95% 1,27 - 5,23)] e na estatura [OR 2,35 (IC95% 1,49 - 3,70)], além da proporção entre peso e altura inferior [OR 3,98 (IC95% 1,07 - 14,85)] nos pré-termo tardios em relação aos RN a termo, aos 12 meses de idade. Os dados são similares aos 24 meses de vida, para peso [OR 3,36 (IC95% 1,56 - 7,23)] e estatura [OR 2,30 (IC95% 1,40 - 3,77)].

Os dados nacionais corroboram achados de estudos internacionais (Kramer et al., 2000; Wang et al., 2004) e evidenciam que os pré-termo tardios apresentam complicações decorrentes da própria imaturidade, a curto e longo prazo, o que gera prolongamento da hospitalização e necessidades de reinternação, acarretando custos a assistência à saúde.

Cada vez mais torna-se imperativo oferecer cuidado qualificado e específico a essa população. Para o presente estudo, destaca-se a implantação de protocolos no controle da glicemia capilar, visto que neonatos pré-termo tardios apresentam imaturidade hepática, deficiência nos processos de glicogenólise e gliconeogênese e déficit de regulação hormonal (Engle et al., 2007; Darcy, 2009). Além disso, a oferta de glicose no período pós-natal pode ser insuficiente, especialmente, quando se observa dificuldade na amamentação ou na ingestão de leite artificial (Darcy, 2009).

As recomendações para a monitorização da glicemia capilar nos RN pré-termo envolvem a coleta seriada de amostras de sangue, especialmente, durante as primeiras 48 horas de vida. No Brasil, as coletas são realizadas predominantemente por lancetagem capilar em calcâneo, em função da facilidade de execução da punção, dos riscos diminutos e de elevada irrigação sanguínea local.

A lancetagem de calcâneo é um procedimento minimamente invasivo, que ocasiona estimulação dolorosa. Os dados da metanálise publicada por Shah e Ohlsson (2007) indicam que os escores da dor decorrentes da lancetagem de calcâneo avaliados pela *Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)* (Lawrence et al., 1993), no 1º minuto pós-punção, são mais elevados que escores resultantes da punção venosa [Diferença entre médias ponderadas (DMP) -1,84 (IC95% -2,61, -1,06)].

A despeito das evidências, a lancetagem de calcâneo em RN não costuma ser acompanhada de métodos analgésicos, ressaltando-se que o procedimento é feito repetidamente ao longo da hospitalização. No período neonatal, a experiência dolorosa e sua manifestação são peculiares e, por isso, merecem ser detalhadas.

1.2 DOR NO PERÍODO NEONATAL

Muitos anos foram necessários para que pesquisadores e profissionais da área de saúde considerassem a dor como fenômeno que também acomete o RN (Simons, Tibboel, 2006).

O ensaio clínico randomizado (ECR) publicado por Anand, Sippell e Aynsley-Green (1987) é considerado um marco no estudo da dor neonatal.

Dezesseis RN pré-termo foram alocados para receber óxido nítrico e curare ou óxido nítrico, curare e citrato de fentanil, como método anestésico no procedimento de ligadura do canal arterial. Ao término da cirurgia e nas primeiras 24 horas de pós-operatório, os neonatos que receberam a anestesia com fentanil, apresentaram respostas hormonais menos acentuadas, mensuradas por níveis séricos de adrenalina, noradrenalina, glucagon, aldosterona, corticosterona, entre outros. Menores níveis séricos de glicose, lactato e piruvato também foram observados nos RN que receberam fentanil em comparação com os que receberam apenas óxido nítrico e curare. No pós-operatório, o estado clínico dos neonatos também diferiu, e aqueles que não receberam fentanil precisaram de maior aporte ventilatório e apresentaram mais complicações circulatórias e metabólicas (Anand, Sippell, Aynsley-Green, 1987).

Embora os neonatos não tenham mostrado evidência clínica de ocorrência da dor durante o procedimento cirúrgico, como mímica facial e movimentação corporal, as respostas de estresse apresentadas pelo grupo que não recebeu citrato de fentanil indicaram que a administração de óxido nítrico e curare não promoveram anestesia e analgesia adequadas (Anand, Sippell, Aynsley-Green, 1987).

Os resultados do estudo chamaram a atenção da comunidade científica para a importância no aprimoramento do conhecimento sobre a dor e o estresse no período neonatal, de métodos de avaliação e controle, bem como da compreensão de possíveis efeitos deletérios. Ressalta-se a dor como evento causador de estresse; entretanto, este nem sempre é acompanhado de sensação dolorosa.

Em 1979, a *International Association for the Study of Pain (IASP)* definiu dor como experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão tecidual real ou potencial ou descrita nos termos dessa lesão. As seguintes observações faziam parte da definição inicialmente proposta: a dor é sempre subjetiva; cada indivíduo aprende a usar o termo dor conforme suas experiências anteriores (IASP, 1979).

O crescente corpo de evidências sobre a ocorrência da dor no período neonatal levou Anand e McGrath (1993) a considerarem sua conceituação como incompleta. Ao enfatizar a necessidade de se descrever a experiência dolorosa, a definição excluía indivíduos incapazes de se expressarem verbalmente, o que se aplica aos neonatos. Assim, em 1994, a definição foi acrescida de “a inabilidade de comunicação verbal não impede que indivíduos experienciem dor e necessitem de adequado tratamento” (Merksey et al., 1994).

O desenvolvimento do sistema nervoso central inicia-se em estágios precoces da vida fetal e continua, após o nascimento (Simons, Tibboel, 2006). Na 7ª semana de gestação, receptores sensoriais cutâneos estão presentes na região perioral do feto e, por volta da 20ª semana, recobrem toda sua superfície corpórea. As neurotrofinas ou fatores neurotróficos, por intermédio dos receptores tirosina quinase, atuam na diferenciação morfológica dessas células em receptores específicos para a percepção dolorosa (Fitzgerald, 2005). Os neurônios que respondem, especialmente, à dor ou aos estímulos repetidos que podem se tornar dolorosos, são denominados nociceptores (Merksey et al., 1994).

A transmissão dos estímulos dolorosos da periferia para a medula espinhal ocorre pelos aferentes primários A e C. As fibras A são mielinizadas e dividem-se em fibras A β , com maior diâmetro e que atuam como mecanorreceptores, e A δ , fibras de menor diâmetro que atuam como mecanorreceptores e nociceptores. As fibras C ou receptores polimodais são amielinizadas e, em sua maioria, respondem a estímulos dolorosos mecânicos, térmicos e químicos. Ao nascimento, observa-se incompleta maturidade funcional nas fibras A, e as fibras C apresentam maturidade em relação ao limiar da dor, frequência e amplitude da resposta. Ambos os tipos de aferentes têm velocidade de condução lentificada ao nascimento, embora suas áreas receptoras sejam amplas (Fitzgerald, 2005; Beggs, Fitzgerald, 2007).

A despeito da maturidade funcional periférica e da capacidade de transmissão e transdução do estímulo doloroso, o processamento central da dor é imaturo ao nascimento e no período pós-natal imediato. Em função de marcantes alterações estruturais e funcionais no período pós-natal, estimulações dolorosas no RN não desencadeiam o mesmo padrão de resposta observado no sistema nervoso central em adultos (Fitzgerald, 2005).

No neonato, a organização das fibras A e C nas lâminas de Rexed do corno posterior da medula espinhal difere do adulto, o que potencializa a ocorrência de respostas reflexas difusas e desconexas, além de pouco específicas, a estímulos táteis e dolorosos no RN (Fitzgerald, 2005; Fitzgerald, Walker, 2009). A mielinização incompleta e a transmissão sináptica lentificada também contribuem para a resposta neuronal prolongada e pouco sincronizada no neonato (Fitzgerald, Walker, 2009).

Existe ainda maior excitabilidade das células do corno posterior da medula espinhal, o que favorece a ocorrência dos reflexos difusos e pouco organizados e, ademais, reflete a imaturidade nos campos de excitação e inibição das transmissões sinápticas (Fitzgerald, 2005).

No adulto, predomina o equilíbrio entre o estímulo sensorial aferente, o controle medular excitatório e inibitório e a modulação central da dor. As substâncias envolvidas nesses processos estão presentes no sistema nervoso do feto e do neonato, mas em quantidades inferiores às observadas em adultos (Beggs, Fitzgerald, 2007). O glutamato configura-se como o mais importante neurotransmissor excitatório; o ácido gamaaminobutírico (GABA) e a glicina atuam como neurotransmissores inibitórios. Mas, os mecanismos de inibição não são capazes de modular precisamente os estímulos excitatórios no período neonatal, possivelmente, pela ausência de aferentes específicos e de controle descendente de interneurônios inibitórios (Fitzgerald, 2005).

Com relação à inibição descendente da dor, vias inibitórias desenvolvem-se durante a vida fetal a partir do tronco cerebral. Entretanto, imaturidade na interação entre neurotransmissores (serotonina e adrenalina) e seus receptores e atraso na maturação de interneurônios são fatores que possivelmente prejudicam a adequada inibição descendente da dor no RN (Beggs, Fitzgerald, 2007).

Opioides endógenos e seus receptores estão presentes no neonato e, embora sejam funcionais ao nascimento, também sofrem modificações no período pós-natal (Beggs, Fitzgerald, 2007).

Os mecanismos de transmissão sináptica inibitória e inibição descendente da dor no RN são menos eficientes em comparação com esses mecanismos no indivíduo adulto. Portanto, é possível inferir que a experiência dolorosa do neonato é mais intensa, em comparação com o adulto, visto que o RN apresenta respostas difusas e generalizadas à estimulação, além de controle endógeno pouco efetivo (Fitzgerald, Walker, 2009).

Apesar das evidências da funcionalidade do processamento do estímulo doloroso em níveis periférico e medular, a caracterização de uma experiência dolorosa “verdadeira” depende da maturação funcional dos centros nervosos superiores (Fitzgerald, 2005; Simons, Tibboel, 2006). Até o momento, mecanismos de processamento supramedular da dor no RN pré-termo e a termo foram pouco explorados. A ocorrência do desenvolvimento de estruturas como o tronco cerebral, tálamo, áreas subcorticais e córtex em estágios precoces da gestação sugere capacidade de processamento supramedular da dor no período pós-natal, embora os mecanismos possam ser diferentes dos observados no sistema nervoso maduro (Anand et al., 2007).

Estudos recentes demonstram aumento no fluxo sanguíneo e na concentração de hemoglobina no córtex somatossensório em neonatos a termo e pré-termo, submetidos à punção venosa e punção capilar em calcâneo (Bartocci et al., 2006; Slater et al., 2006).

Estudo observacional com 12 RN pré-termo com IG entre 24 e 34 semanas objetivou correlacionar a atividade cortical aos escores da dor (Slater et al., 2008). Os neonatos incluídos foram submetidos a um total de

33 lancetagens de calcâneo. Os resultados indicaram correlação positiva entre a concentração de hemoglobina no córtex somatossensorio contralateral e o escore da dor mensurado pelo *Premature Infant Pain Profile (PIPP)* (Stevens et al., 1996). Adicionalmente, foi observada elevada correlação entre a atividade cortical e a mímica facial dos neonatos. Ainda destaca-se que em oito lancetagens, os neonatos apresentaram alterações corticais, mas não esboçaram nenhuma mímica facial.

Os resultados desses estudos (Bartocci et al., 2006; Slater et al., 2006; Slater et al., 2008) indicam que a estimulação dolorosa é capaz de atingir o sistema nervoso central do RN, inclusive, no pré-termo. Adicionalmente, apontam para os obstáculos relacionados à avaliação da dor neonatal por métodos indiretos.

A ausência de queixa verbal faz com que a avaliação válida e confiável da dor no RN seja desafiadora. A ausência de padrão específico de resposta também se configura como obstáculo. Avaliar a dor neonatal depende de observações indiretas que considerem, sobretudo, as alterações comportamentais e fisiológicas, como indicadoras da dor.

A mímica facial e alguns movimentos da mão do neonato vêm sendo considerados como respostas altamente específicas à dor (Grunau, Craig, 1987; Grunau, Johnston, Craig, 1990; Holsti et al., 2004; Holsti et al., 2005). Choro e índices fisiológicos também são descritos como indicadores da dor, embora sejam pouco específicos (Ranger, Johnston, Anand, 2007).

Recomendações recentes sugerem a utilização de instrumentos adequadamente validados e multidimensionais (American Academy of Pediatrics, Canadian Pain Society, 2006), a exemplo do *NIPS*, do *PIPP*, do

Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (N-PASS) (Hummel et al., 2008), entre outros. Mas, até o momento, não existe instrumento considerado ideal e plenamente confiável (Duhn, Medves, 2004).

A despeito das dificuldades na avaliação da dor no neonato, a plasticidade do sistema nervoso no período pós-natal torna imperativo seu adequado controle. A estimulação de nociceptores, ainda que, por curtos períodos, pode desencadear estado prolongado de hipersensibilidade e resultar em amplificação da sensibilidade dolorosa (hiperalgesia) e em percepção dolorosa resultante de estímulo inócuo (alodinia). Adicionalmente, lesões teciduais precoces podem provocar alterações no processamento somatossensório e na sinalização da dor e influenciarem futuras respostas à dor e analgesia (Fitzgerald, Walker, 2009).

Salienta-se que a utilização de métodos analgésicos eficazes e seguros, sobretudo, em situações sabidamente dolorosas deve ser uma premissa no cuidado ao RN. Segundo a *American Academy of Pediatrics* e a *Canadian Paediatric Society* (2006), todas as unidades neonatais deveriam desenvolver protocolos assistenciais envolvendo a minimização do número de procedimentos invasivos ou estressantes, bem como o uso de métodos não farmacológicos e farmacológicos para o alívio da dor.

A lancetagem de calcâneo, objeto de investigação do presente estudo, é procedimento sabidamente doloroso. Medidas não farmacológicas são suficientemente eficazes na redução da reatividade neonatal frente à dor, resultante da lancetagem, procedimento simples e de curta duração.

Assim, optou-se por investigar os efeitos de duas intervenções não farmacológicas, a oferta oral do leite materno ordenhado (LMO) e da glicose

25%, no alívio da dor em RN pré-termo tardios, submetidos à lancetagem de calcâneo.

1.3 EVIDÊNCIAS DO EFEITO DO LEITE MATERNO E DAS FÓRMULAS LÁCTEAS NA DOR E NO ESTRESSE NO PERÍODO NEONATAL

O leite materno é uma substância fisiológica composta por água, proteínas, lípidos, compostos nitrogenados, carboidratos, minerais e vitaminas. Células secretoras do tecido mamário são responsáveis pela produção do leite, que se inicia ao redor de 3 semanas antes da gestação atingir o termo. A produção do leite depende, sobretudo, de estímulos neuroendócrinos e do contato entre mãe e filho e pode ser influenciada por fatores como estresse, alteração do sono, entre outros.

Pelo fato do LMO ser um fluido natural e, portanto, livre de efeitos colaterais e contraindicações, exceto em raríssimos casos, seu emprego configura-se como importante vantagem na tentativa de reduzir a reatividade do neonato frente à dor.

A influência exercida pela mãe, direta ou indiretamente, sobre o comportamento de seu RN por intermédio do leite materno (Blass, Shide, Weller, 1989) também pode ser vista como vantagem.

Inúmeros fatores são descritos como responsáveis pelas propriedades analgésicas do LMO, entretanto, existem controvérsias sobre seu real mecanismo de ação. Componentes do leite como lactose, lipídeos, caseína e triptofano, estimulação do sistema opioide endógeno, liberação de

colecistocinina (CCK) e sensação de saciedade pós-prandial são possíveis explicações previamente investigadas.

Blass e Fitzgerald (1988) investigaram os efeitos do leite e da naltrexona (substância antagonista competitiva dos receptores opioides) sobre o estresse, medido pela vocalização ultrassônica durante o isolamento, e o limiar da dor, mensurado pelo reflexo de retirada da pata da superfície aquecida, em ratos com 10 dias de vida. Os animais foram randomizados em seis grupos, e aqueles incluídos em quatro grupos foram submetidos à implantação cirúrgica de cânula intraoral. As intervenções foram: (1) injeção intraperitoneal de naltrexona e infusão de 0,2 mililitros (mL) de leite artificial pela cânula, (2) injeção intraperitoneal de soro fisiológico (SF) 0,9% e infusão de 0,2mL de leite artificial pela cânula, (3) injeção intraperitoneal de naltrexona e cânula oral, sem nenhuma infusão, (4) injeção intraperitoneal de SF 0,9% e cânula oral, sem nenhuma infusão, (5) injeção intraperitoneal de naltrexona e sem cânula oral, (6) injeção intraperitoneal de SF 0,9% e sem cânula oral.

Nos grupos que receberam SF 0,9%, os animais que receberam leite por cânula apresentaram redução de 50% na vocalização, comparados com ratos somente canulados, e de 67% em comparação com os ratos sem cânula ($p<0,05$). O limiar da dor foi maior para o grupo que recebeu leite (15,7 segundos) comparado aos grupos canulado (9,4 segundos) e não canulado (8,1 segundos). Observou-se efeito significativo da infusão de naltrexone na vocalização dos animais ($p<0,01$). Ratos que receberam leite e a infusão intraperitoneal de naltrexona apresentaram níveis de vocalizações ultrassônicas, aproximadamente, 3 vezes maiores que aqueles que

receberam leite e solução salina. O tempo de reflexo de retirada da pata reduziu de 15,7 ($\pm 2,5$) segundos, observado nos animais que receberam leite e SF, para 11,2 ($\pm 1,5$) nos ratos que receberam leite e naltrexona.

Observaram-se efeitos similares em experimentos que investigaram os efeitos de lípide (óleo de milho) e polissacarídeo (policose) sobre as respostas à dor e ao estresse em modelos animais com 10 dias de vida (Shide, Blass, 1989). Houve aumento no limiar da dor, medido pelo tempo de latência de retirada da pata apoiada sobre superfície aquecida em ratos que receberam óleo de milho ($p < 0,01$) e policose 32% ($p < 0,001$) por cânula intraoral, comparados com ratos canulados que receberam policose 2% ou nenhuma substância, e comparados ainda com ratos não canulados. Os autores também observaram que os efeitos das infusões sobre o limiar da dor variaram ao longo do tempo. Os resultados apontaram para o aumento do limiar, imediatamente após a administração do óleo de milho e da policose 32% e também após 5 minutos do término da infusão de ambas as substâncias. Testes realizados, após 1 e 3 minutos, resultaram em menor tempo de latência de retirada da pata. Os efeitos do óleo de milho e da policose 32% no limiar da dor foram bloqueados em animais que receberam infusão intraperitoneal de naltrexona ($p < 0,01$) (Shide, Blass, 1989).

Com relação às vocalizações ultrassônicas, efeitos positivos resultantes do óleo de milho, policose 32% e policose 2% foram observados. A naltrexona reverteu os efeitos observados nos animais que receberam óleo de milho e policose 2%.

Ao se considerar os achados dos estudos de Blass e Fitzgerald (1988) e Shide e Blass (1989), constata-se que o leite e alguns de seus

componentes, no caso lípidos e sacarídeos oferecem efeitos calmantes e analgésicos em modelos animais. Os mecanismos envolvidos incluem a estimulação orogustatória, a estimulação do sistema opioide endógeno e os efeitos pós-absortivos. Mas, os autores notaram que os efeitos do leite na vocalização dos animais não são imediatos, contrariamente ao que se observa na infusão de sacarose. Estes resultados indicam possíveis diferenças no mecanismo de ação do leite e da sacarose no controle ou minimização da dor.

Por outro lado, os efeitos da lactose, o dissacarídeo presente no leite, foram verificados no comportamento de choro de 40 RN a termo, entre os 1º e 3º dias de vida (Blass, Smith, 1992). Os neonatos foram alocados para receber 0,1mL de lactose (na concentração molar (M) 0,51), glicose (0,51M), sacarose (0,48M), frutose (0,48M) e água, via oral, administrados por seringa. Os resultados demonstraram diferenças significativas entre as intervenções ($p<0,01$), os efeitos de sacarose e frutose foram superiores aos da água ($p<0,005$) e os efeitos da sacarose foram superiores aos da lactose ($p<0,002$). Os efeitos da lactose foram comparáveis aos da água.

A lactose 0,51M representa uma concentração de lactose de 17,4%, que é maior que a encontrada no leite humano, que se aproxima de 7%. O estudo não envolveu a estimulação dolorosa dos neonatos, sua observação ocorreu após a troca de fraldas. Isso caracteriza, portanto, os efeitos calmantes das substâncias investigadas e não, especificamente, seus efeitos na resposta dolorosa.

Resultados similares foram verificados em estudo envolvendo modelos animais (Blass, Shide, 1994). Os ratos com 10 dias de vida foram alocados

para receber por cânula intraoral sacarose (7,5%, 15% e 22,5%), glicose (3,94%, 7,88% e 11,82%), frutose (3,94%, 7,88% e 11,82%) e lactose (7,5% e 15%), além de água. Houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos das soluções sobre a vocalização ultrassônica ($p=0,01$), embora não tenham sido observadas diferenças resultantes das variadas concentrações administradas ($p=0,21$). Os efeitos da lactose 7,5% e 15% foram comparáveis aos da água sobre a vocalização.

No segundo experimento conduzido pelos autores (Blass, Shide, 1994), os animais receberam sacarose 7,5%, glicose 3,94%, frutose 7,88%, lactose 15% e água por cânula intraoral. Observou-se diferença significativa entre os grupos com relação ao tempo de reflexo de retirada da pata da superfície aquecida ($p<0,01$). O limiar da dor foi maior nos animais que receberam glicose e sacarose em comparação com água ($p<0,01$). A lactose não resultou em elevação do limiar da dor.

Isoladamente, a lactose parece não reduzir os comportamentos da dor e do estresse em neonatos e em modelos animais.

A análise dos efeitos das substâncias similares aos constituintes do leite materno sobre o tempo de choro de RN a termo foi descrita por Blass (1997) em ECR. Foram alocados 72 neonatos em nove grupos de intervenção, a saber: (1) sacarose 12%, (2) proteína (Provimin[®]), (3) lactose 7%, (4) lípide (composto de óleo de soja e polpa de coco), (5) lípide concentrado, (6) lípide e lactose, (7) leite artificial (Ross Special Formula[®]) e (8) leite artificial (Similac[®]). As soluções foram administradas no volume de 2mL, por seringa, e após 2 minutos, os RN foram submetidos à lancetagem de calcâneo para coleta de sangue para o *screening* neonatal.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa no tempo de choro (tanto durante a coleta de sangue como no período de recuperação) dos neonatos que receberam lactose e água. O Similac® reduziu a ocorrência de choro durante a coleta de sangue ($p=0,038$), mas não após seu término. Os neonatos que receberam as soluções lipídicas, proteína e Ross Special Formula® não apresentaram redução do choro durante a coleta de sangue, só no período de recuperação ($p<0,02$). A sacarose foi eficaz na redução do choro em todos os períodos de observação ($p=0,015$).

Os efeitos isolados de alguns dos componentes (lípidos e proteína) reduziram o choro no período de recuperação. Entretanto, a lactose não minimizou a reatividade dos neonatos frente à dor, o que corrobora resultados de estudos descritos anteriormente. Assim, a estimulação orogustatória configura-se como um dos possíveis mecanismos envolvidos na ação do LMO sobre as respostas do RN à dor, mas a lactose isoladamente não parece estar envolvida.

A oferta de LMO e, conseqüentemente, a associação desses componentes, além de outros possíveis mecanismos de ação analgésica do leite materno, teriam oferecido resultados mais consistentes ao estudo de Blass (1997). Destaca-se ainda o uso isolado do choro, como indicador da dor e as limitações de sua aplicação para essa finalidade.

Outro mecanismo relacionado aos efeitos calmantes e analgésicos do LMO envolve a liberação de CCK, o hormônio da saciedade. Trata-se de um neuropeptídeo que influencia diversas funções e comportamentos, o que inclui apetite e alimentação, aprendizado, memória, motivação, afeição, ansiedade, depressão e dor.

A CCK atua de modo semelhante aos opiodes na medula espinhal, onde seus efeitos relacionam-se à dor e sua modulação (Hebb et al., 2005). Sugere-se interação na ativação dos receptores opióides μ e δ e dos receptores de CCK na analgesia mediada pelo sistema opioide endógeno (Hebb et al., 2005). Entre outras situações, a liberação de CCK ocorre como resultado da presença de produtos de degradação de lipídeos, ácidos graxos e monoglicerídeos na luz intestinal (Guyton, Hall, 1996) e como respostas às intervenções táteis, como o contato pele a pele entre mãe e RN (Weller, Feldman, 2003).

Estudo em modelos animais objetivou verificar a influência da CCK sobre a vocalização ultrassônica em ratos com 10 dias de vida (Blass, Shide, 1993). Os animais foram submetidos à canulação intraoral 6 horas antes do experimento. Os grupos de alocação incluíram infusões intraperitoneais de devazepide (antagonista do receptor CCK-A) ou de solução inócua e, após 30 minutos, receberam pela cânula: leite artificial, sacarose, lípide (óleo de milho), água ou nenhuma infusão.

Houve um efeito significativo das soluções intraorais na redução da vocalização ($p < 0,02$) e interação dos efeitos das soluções intraorais e infusões intraperitoneais ($p < 0,03$). Os animais que receberam leite, lípide e sacarose, apresentaram menos vocalizações em relação aos ratos que receberam água ou nenhuma intervenção. O uso do devazepide resultou no aumento da vocalização ultrassônica nos que receberam leite e lípide, mas não afetou os que receberam sacarose, água ou nenhuma infusão.

Em um segundo experimento, a influência da CCK sobre o limiar da dor de ratos com 10 dias de vida foi investigada (Blass, Shide, 1993). Os

animais receberam infusões intraperitoneais de devazepide e solução inócua e, após 60 minutos, leite, sacarose, lípide e água por cânula intraoral. Maior tempo de latência para o reflexo de retirada da pata foi observado nos que receberam leite, sacarose e lípide ($p<0,001$). No entanto, o limiar de dor não sofreu variação com a infusão de devazepide ($p>0,40$).

A despeito dos efeitos não favoráveis relacionados à dor, a liberação de CCK, após a oferta de leite, promoveu efeitos calmantes importantes, que reduzem o gasto energético e favorecem o crescimento (Blass, Shide, 1993). Os resultados do estudo mostram vantagens da oferta do leite.

A caseína, precursora do peptídeo β -casomorfina (β CM), também se configura como um dos constituintes do leite materno. A β CM atua como agonista de receptores opioides e está envolvida em funções, como o transporte de eletrólitos, propriedades imunológicas, peristalse e trânsito no trato gastrointestinal (Jarmolowska et al., 2007).

Os efeitos de análogos da β CM (β CM-4, β CM-5 e β CM-7) foram investigados em ratos com 10 dias de vida, que receberam infusões intraperitoneais dos análogos, nas doses 0,1, 0,5, 1,0 e 2,5 miligramas por quilo (mg/kg) e um grupo recebeu solução salina (Blass, Blom, 1996). Após 15 minutos, o limiar da dor foi testado. As respostas à dor foram estatisticamente diferentes em relação às substâncias ($p<0,001$) e às doses ($p<0,05$). Os maiores tempos de latência para o reflexo de retirada da pata foram observados nos grupos que receberam β CM-5 ($p<0,001$), independente da dose administrada.

Em experimento subsequente, os autores verificaram os efeitos de infusões intraventriculares de β CM-5, bem como os efeitos de naloxone,

sobre o limiar da dor de ratos com 10 dias de vida (Blass, Blom, 1996). Os grupos de alocação incluíram: (1) infusão intraventricular de β CM-5 e infusão intraperitoneal de naloxone, (2) infusão intraventricular de β CM-5 e infusão intraperitoneal de solução salina, (3) infusão intraventricular de solução salina e infusão intraperitoneal de β CM-5, (4) infusão intraventricular de naloxone e infusão intraperitoneal de β CM-5, (5) infusão intraventricular de naloxone e infusão intraperitoneal de solução salina e (6) infusão ventricular e intraperitoneal de solução salina. Os resultados apontaram um aumento no limiar da dor nos animais que receberam β CM-5 (intraventricular e intraperitoneal) em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$ e $p = 0,001$, respectivamente). Também se observou maior limiar da dor no grupo que recebeu β CM-5 e solução salina, comparando-se com os que receberam β CM-5 e naloxone ($p < 0,002$).

A despeito da infusão intraventricular ou intraperitoneal de β CM, os autores destacam as propriedades analgésicas verificadas no estudo (Blass, Blom, 1996). Além disso, demonstraram que os elementos do sistema nervoso central são capazes de reconhecer a β CM. Os autores ressaltam ainda que, no período próximo ao termo da gestação, observa-se aumento fisiológico dos níveis circulantes de β CM, o que poderia ser uma forma natural de analgesia, independente da oferta exógena de β CM.

Embora não haja evidências de que a β CM seja capaz de transpor o metabolismo hepático e atingir o sistema nervoso central, os resultados do estudo são promissores no sentido de apresentar opioides endógenos, como possíveis componentes do LMO (Blass, Blom, 1996).

Adicionalmente, o leite humano é rico em triptofano, precursor da melatonina. Em estudo com modelos animais, observou-se possível influência das variações séricas diurnas de melatonina sobre a regulação da β -endorfina e sobre variações do limiar da dor ao longo do tempo (Barret, Kent, Voudouris, 2000).

Ao se analisar os estudos descritos, os resultados apontam para múltiplos fatores envolvidos nos efeitos calmantes e analgésicos do leite, em modelos animais e em humanos. Destaca-se a estimulação orogustatória por componentes do LMO, assim como a estimulação do sistema opioide endógeno. A atuação desses fatores pode ocorrer de forma aditiva ou sinérgica, o que faz com que os efeitos do leite materno mereçam ser investigados mais profundamente.

1.4 EVIDÊNCIAS DO EFEITO DAS SOLUÇÕES ADOCICADAS NA DOR E NO ESTRESSE NO PERÍODO NEONATAL

O uso de soluções adocicadas configura-se como estratégia comprovadamente eficaz no alívio da dor no neonato, em especial, as soluções de sacarose e glicose. Facilidade na administração, efeito analgésico praticamente imediato, baixo ou nenhum custo adicional e ausência de efeitos adversos sérios relacionados à administração das soluções podem ser citados como suas principais vantagens.

Ao longo da história, substâncias adocicadas vêm sendo uma prática cultural adotada por pais e familiares para acalmar neonatos e lactentes (Gibbins, Stevens, 2001; Harrison, 2010). Por conseguinte, os efeitos calmantes e analgésicos de diversos tipos de sacarídeos, como sacarose,

glicose, frutose, lactose, policosse, entre outras substâncias, têm sido investigados em modelos animais e em RN humanos.

A explicação para os mecanismos envolvidos na redução da reatividade à dor resultante do uso de soluções adocicadas ainda é controversa. Estudos em modelos animais sugerem que a ação analgésica é mediada pelo sistema opioide endógeno.

Publicações anteriormente descritas (Shide, Blass, 1989; Blass, Shide, 1994) evidenciaram redução das respostas à dor e ao estresse em ratos com 10 dias de vida que receberam soluções adocicadas em variadas concentrações. Os efeitos foram bloqueados pela administração de naltrexone, antagonista de receptores opioides, fato que reforça a ação das soluções adocicadas sobre a liberação de opioides endógenos.

Blass, Fitzgerald e Kehoe (1987) indicaram em seu estudo que modelos animais com 10 dias de vida, canulados e que receberam sacarose 7,5% apresentaram maior tempo de latência para o reflexo de retirada da pata da superfície aquecida em comparação com ratos que receberam água ou que não receberam nenhuma solução ($p < 0,01$). As avaliações foram realizadas imediatamente após a oferta das soluções e também após 1, 3 e 5 minutos. Não houve diferença estatisticamente significativa nos limiares da dor mensurados nos diferentes intervalos.

Em um segundo experimento, os autores observaram os efeitos da administração intraperitoneal de naltrexone 30 minutos antes da oferta de sacarose 3,5% e 11,5%, água ou nenhuma solução (Blass, Fitzgerald, Kehoe, 1987). O limiar da dor foi avaliado após 1 e 3 minutos do término da administração das soluções por cânula intraoral. Houve aumento no limiar da

dor, nos 1º e 3º minutos, nos animais que receberam sacarose 3,5%. Nos ratos que receberam sacarose 11,5%, o aumento do limiar foi observado apenas no 1º minuto de avaliação. A administração do naltrexone reduziu o limiar da dor em todas as situações estudadas ($p < 0,05$).

A despeito das evidências relacionadas à estimulação do sistema opioide endógeno por soluções adocicadas em modelos animais, os resultados de estudos realizados com RN humanos são conflitantes.

A avaliação dos efeitos das soluções adocicadas em RN, filhos de mães dependentes de metadona, foi descrita em duas publicações. A metadona é um potente opioide, utilizado como substituto da heroína por indivíduos adictos. No caso de neonatos com história de exposição prolongada à metadona no período intraútero, a produção de opioides endógenos é inibida em função do bloqueio competitivo dos receptores opioides pelo fármaco (Blass, Ciamaramitaro, 1994).

Estudo observacional com quatro neonatos a termo, filhos de usuárias de metadona, avaliou períodos de choro e agitação (Blass, Ciamaramitaro, 1994). Os RN receberam 0,5mL de sacarose 18%, após 30 segundos de choro e, subsequentemente, doses repetidas a cada 30 segundos. Adicionalmente, os neonatos foram estimulados a sugar uma chupeta ou a própria mão; a sucção foi interrompida, por 5 segundos, e substituída por sacarose, associada ou não à sucção. Os autores observaram que a sacarose não reduziu o choro dos RN e que, após a interrupção breve da sucção, a sacarose não preveniu nem reduziu a agitação e o choro dos RN. Esses resultados confirmam a estimulação do sistema opioide endógeno, mediante administração de sacarose.

Contrário aos achados descritos anteriormente, o estudo conduzido por Marceau, Murray e Nanan (2010) não encontrou diferenças na reatividade à dor de 26 neonatos, filhos de mães usuárias de metadona, e 26 filhos de não usuárias. Todos os RN receberam uma gota de sacarose 24% 2 minutos, antes da lancetagem de calcâneo, e a dose foi repetida em intervalos de 1 a 2 minutos, durante a coleta de sangue para o *screening* neonatal. Diferença estatisticamente significativa não foi observada nos escores da dor, avaliados pelo *PIPP*, no momento da lancetagem ($p=0,99$) e após 30 segundos do término do procedimento ($p=0,28$). Ao se comparar os escores de filhos de usuárias de metadona diagnosticados com síndrome de abstinência e filhos de usuárias sem sinais de abstinência não se observou diferença estatística em nenhuma das avaliações realizadas ($p=0,65$ e $p=0,09$).

Os resultados do estudo de Marceau, Murray e Nanan (2010) contradizem as observações feitas por Blass e Ciamaramitaro (1994); contudo, corroboram os achados de outras duas publicações.

Em estudo prospectivo (Taddio et al., 2003), 11 neonatos com IG entre 25 e 28 semanas e com cateter arterial instalado receberam doses entre 0,2 e 0,75mL de sacarose 30%, administradas com seringa por via oral. As doses variaram, conforme o peso corpóreo dos neonatos, e a administração da solução deu-se entre 1 e 2 minutos. As amostras de sangue foram colhidas imediatamente antes da oferta e após 2 a 5 minutos da administração da sacarose. Não se observou diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de β -endorfina, antes e após a oferta de sacarose ($p=0,45$).

A β -endorfina é um peptídeo que atua como agonista do sistema opioide endógeno e seu efeito analgésico é mais potente e duradouro, comparado ao de outros opioides endógenos, como a encefalina. Ao se considerar os resultados de estudos em modelos animais, a oferta de sacarose deveria resultar em aumento nos níveis séricos de β -endorfina, o que não foi observado no estudo (Taddio et al., 2003). Os autores apontam possíveis explicações para os resultados: o intervalo entre a oferta da sacarose e a coleta de sangue (2 a 5 minutos) pode ter sido insuficiente para detecção de aumento nos níveis de β -endorfina; as elevações de β -endorfina circulantes podem não refletir as concentrações do peptídeo nos receptores opioides no sistema nervoso central. Também justificaram que outros neurotransmissores podem estar envolvidos nos mecanismos de estimulação do sistema opioide endógeno pela sacarose. Além disso, os neonatos não foram submetidos a procedimento doloroso, o que pode ter resultado em não alteração dos níveis séricos de β -endorfina.

Os efeitos do naloxone, um antagonista opioide competitivo, em neonatos que receberam glicose 30% foram investigados por Gradin e Schollin (2005). O estudo incluiu 30 RN a termo, alocados para receber 0,01mg/kg de naloxone ou solução salina, por via endovenosa, 2 minutos antes da oferta de 1mL de glicose 30%. Os neonatos foram submetidos a lancetagem de calcâneo para coleta de *screening* neonatal, após 2 minutos do término da oferta da solução. Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação aos escores da dor, avaliados pelo *PIPP* ($p=0,94$), no tempo de latência para o início do choro ($p=0,101$), na duração do primeiro

choro ($p=0,379$) e na duração total do choro ($p=0,96$), entre os grupos de alocação.

Os autores mencionam a possibilidade da glicose ativar receptores opioides, que não são bloqueados pelo naloxone (Gradin, Schollin, 2005). Descrevem ainda que outros mecanismos endógenos de inibição da dor, não relacionados aos opioides e, até mesmo, mecanismos envolvidos na estimulação do paladar e da alimentação podem desempenhar papel relevante na redução da reatividade neonatal, como resultado da oferta de glicose. Finalmente, ressaltam a ativação das áreas cerebrais relacionadas ao prazer em função da percepção do gosto adocicado, resultando em liberação de dopamina. Trata-se de substância envolvida na modulação descendente da dor, que é liberada durante a fase aguda da estimulação dolorosa, promove estímulos pós-sinápticos e rápidas respostas à dor (Holsti, Grunau, 2010).

A despeito das controvérsias descritas, estudos clínicos confirmam a efetividade e eficácia das soluções adocicadas na redução de manifestações comportamentais e de escores da dor em neonatos.

A sacarose é a solução mais amplamente estudada. A primeira revisão sistemática envolvendo o uso da solução foi publicada em 1997, na qual 13 ECR envolvendo neonatos a termo e pré-termo foram incluídos (Stevens et al., 1997). A partir de 2000, a revisão passou a ser publicada na Biblioteca Cochrane e incluiu 15 estudos em 2000 (Stevens, Ohlsson, 2000) e 17 ECR em 2001 (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2001). Os resultados das atualizações mais recentes, que incluíram 23 estudos em 2004 e 44 publicações, em 2010, indicaram reduções significativas nos escores da dor e no tempo total

de choro de neonatos submetidos à lancetagem capilar em calâneo e que receberam sacarose, isolada ou combinada à sucção (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2004; Stevens, Yamada, Ohlsson, 2010).

Os estudos em modelos animais sugerem que a efetividade das soluções na redução da dor e do estresse segue a ordem decrescente: sacarose, frutose, glicose e lactose (Blass, Smith, 1992; Blass, Shide, 1994). Comparações entre os efeitos de sacarose e glicose em neonatos humanos são, entretanto, escassas.

Seis diferentes intervenções foram avaliadas no ECR conduzido por Carbajal et al. (1999): (1) nenhum tratamento, (2) 2mL de água esterilizada, (3) 2mL de glicose 30%, (4) 2mL de sacarose 30%, (5) sucção não nutritiva e (6) 2mL de sacarose associados à sucção não nutritiva. Foram incluídos 150 RN a termo submetidos à punção venosa e os resultados indicaram que a oferta das soluções adocicadas, de sucção não nutritiva e a associação entre sacarose e sucção reduziram os escores da dor avaliados pela *Douleur Aiguë du Nouveau-né (DAN)* (Carbajal et al., 1997) em comparação com os grupos que receberam água ou nenhuma intervenção (todos os valores de p inferiores a 0,01). Os autores não descrevem comparações diretas entre sacarose e glicose, mas, recomendam o uso de ambas.

Em ECR, Isik et al. (2000) compararam os efeitos de 2mL de glicose 10%, glicose 30%, sacarose 30% e água sobre a frequência cardíaca (FC) e o tempo de choro de 113 neonatos a termo submetidos à lancetagem de calcâneo. Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à porcentagem de aumento da FC nos 1º, 2º e 3º minutos pós-lancetagem ($p=0,14$, $p=0,05$ e $p=0,53$, respectivamente). Os resultados

indicaram que o tempo de choro foi menor para os RN que receberam sacarose 30%, em comparação com aqueles que receberam glicose 30% ($p=0,002$) e que os efeitos da glicose 30% e da glicose 10% foram similares aos da água ($p=0,27$ e $p=0,44$, respectivamente).

Os efeitos de glicose 5%, 33% e 50%, sacarose 33% e 50% e água sobre a FC foram avaliados em ECR que incluiu 140 RN a termo (Guala et al., 2001). Os valores de FC foram verificados antes da lancetagem de calcâneo, no momento da punção e 3 minutos após o procedimento e não se observou diferença estatisticamente em nenhuma das ocasiões.

Okan et al. (2007) randomizaram 31 neonatos pré-termo submetidos à lancetagem de calcâneo em três grupos, a saber: 2mL de sacarose 20%, 2mL de glicose 20% e água. Houve aumento significativo da FC nos neonatos que receberam água ($p=0,007$) e os efeitos da sacarose e glicose sobre a FC foram similares. Não se observou diferença estatisticamente significativa com relação à frequência respiratória (FR) e saturação de oxigênio (SatO_2) entre os grupos de intervenção. A avaliação dos nove itens da *Neonatal Facial Coding System (NFCS)* (Grunau, Craig, 1987; Grunau, Johnston, Craig, 1990) indicou que, do momento da punção até o 3º minuto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alocação ($p=0,572$, $p=0,858$, $p=0,397$ e $p=0,614$, respectivamente). Nos 4º e 5º minutos, os efeitos de sacarose e glicose foram similares e superiores aos da água ($p=0,009$ e $p=0,046$). A duração do primeiro choro e a duração total do choro foram semelhantes nos grupos sacarose e glicose e menores em comparação com o grupo que recebeu água ($p=0,005$ e $p=0,007$, respectivamente).

Alternativas à sacarose vêm sendo estudadas, visto que a disponibilidade dessa solução é incomum na prática clínica de diversos países, inclusive no Brasil. Já a solução de glicose é amplamente disponibilizada nas unidades neonatais para infusões endovenosas.

Um denso corpo de evidências embasa a utilização de soluções adocicadas, em especial, a sacarose, como método de controle da dor neonatal. Ao se analisar os aspectos éticos para a condução de ECR, o uso do placebo justifica-se somente em situações onde não existe tratamento comprovadamente eficaz (World Medical Association, 2008). Dessa forma, optou-se por utilizar a glicose 25%, como intervenção controle no presente estudo.

1.5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A busca por estratégias de controle da dor no RN deve respeitar as premissas do cuidado neonatal, o que inclui as recomendações do Sistema Único de Saúde (SUS). Salienta-se que algumas ações governamentais vêm sendo propostas, com o objetivo de aprimorar a assistência ao neonato e reduzir a morbidade e a mortalidade neonatal de modo geral, dentre as quais é possível citar a “Iniciativa Hospital Amigo da Criança” (IHAC) e o “Método Mãe Canguru” (MMC).

Em 1990, a *WHO* e o *United Nations Children's Fund* - Fundo das Nações Unidas para a Infância (*UNICEF*) preconizaram a IHAC, a fim de promover, proteger e apoiar o aleitamento materno (WHO, UNICEF, 1990). Em 1992, por meio do Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento

Materno (PNIAM) e do Grupo de Defesa da Saúde da Criança, o Ministério da Saúde incorporou a iniciativa no contexto brasileiro (Brasil, 2008).

A IHAC é uma estratégia relevante na mudança de rotinas e práticas hospitalares referentes ao aleitamento materno e contribui significativamente na melhora dos indicadores de amamentação, no aumento da sobrevivência e na melhora da saúde de neonatos e crianças (Araújo, Schmitz, 2007).

As instituições hospitalares devem cumprir integralmente os “Dez passos para promover o aleitamento materno”, para se credenciar. Isso demanda não só a adequação dos serviços, mas também treinamento, envolvimento e comprometimento da equipe de saúde na implantação de todos os passos.

Para o presente estudo, destaca-se o passo seis: “Não dar a recém-nascidos nenhum outro alimento ou bebida além do leite materno, a não ser que seja indicado pelo médico”. A oferta de complemento ou substituto alimentar tem indicações precisas, como o peso de nascimento menor que 1.500g, IG de nascimento inferior a 32 semanas, a ocorrência de hipoglicemia, desidratação ou desnutrição, além de condições maternas que dificultem ou impeçam o aleitamento materno (UNICEF, 2008).

É importante salientar que a utilização de glicose, como medida para redução da reatividade neonatal à dor não constitui substituição ou complementação alimentar. Portanto, a oferta de pequenos volumes da solução precedendo procedimentos dolorosos não se caracteriza como violação às práticas recomendadas pela iniciativa (Harrison, 2008).

Mas, observa-se relutância dos profissionais atuantes em hospitais credenciados pela IHAC ao adotar a glicose, como método de alívio da dor

neonatal. A possível explicação é uma prática antiga e comumente usada em instituições não credenciadas ou que não adotam o sistema de alojamento conjunto: a oferta de soluções glicosadas aos neonatos em suas primeiras horas de vida, a fim de substituir o aleitamento materno ou prevenir a hipoglicemia transitória neonatal.

Dadas as possíveis propriedades calmantes e analgésicas do leite materno descritas na literatura e apresentadas anteriormente, e a preferência dos profissionais atuantes em instituições que adotam a IHAC em não utilizar outras soluções como método de alívio da dor, considera-se pertinente investigar os efeitos do leite materno sobre a redução da reatividade neonatal à dor. Dessa forma, a oferta de LMO constituiu-se como a intervenção experimental do presente estudo.

Com relação ao segundo programa mencionado, o MMC é uma alternativa ao cuidado convencional de neonatos com BP ao nascer (Venancio, Almeida, 2004) e enfoca a humanização do cuidado ao binômio mãe e RN. Idealizado na Colômbia, em 1972, passou a integrar o Programa Saúde da Criança do Ministério da Saúde do Brasil, em 2000 (Brasil, 2002).

O método consiste no contato pele a pele precoce entre mãe e RN de BP, de forma crescente e pelo tempo considerado prazeroso e suficiente para ambos (Brasil, 2002).

Dentre outras vantagens, o MMC propicia estreitamento no vínculo mãe-filho, estimula o aleitamento materno, proporciona maior estabilidade fisiológica do RN e melhora seu estado de organização e regulação térmica, melhora o ganho de peso e reduz o tempo de permanência hospitalar (Brasil 2002; Cruvinel, Macedo, 2007).

Adicionalmente, estudos recentes apontam que o próprio contato pele a pele é medida eficaz para a redução da reatividade neonatal à dor (Johnston et al., 2003; Johnston et al., 2008).

Segundo as últimas recomendações publicadas, o método propõe a administração de solução glicosada 25%, por via oral aos pré-termo internados nas unidades neonatais que implementam o MMC (Brasil, 2002).

A oferta de solução de glicose para alívio da dor no RN envolve a oferta de doses diminutas da solução e tem indicação precisa, ou seja, imediatamente antes de procedimentos minimamente invasivos. Sua utilização deve ser criteriosa e a minimização da dor neonatal é um motivo plausível para sua administração na prática clínica. As evidências relacionadas às soluções adocicadas são suficientes para embasar a utilização da glicose como intervenção controle.

Este estudo justifica-se pela inexistência de evidências científicas sobre a não inferioridade analgésica do LMO em relação à solução glicosada 25%.

Hipótese

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

O efeito do leite materno ordenhado nos escores de dor em recém-nascidos pré-termo tardios submetidos à punção capilar em calcâneo não é inferior ao efeito obtido com a solução de glicose 25%.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Comparar a eficácia do leite materno ordenhado com a solução de glicose 25% nos escores de dor em recém-nascidos pré-termo tardios, submetidos à punção capilar de calcâneo.

3.2 ESPECÍFICOS

- Comparar a porcentagem média de tempo de ocorrência de sobrelanceiras salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial, após a lancetagem de calcâneo em neonatos que previamente receberam leite materno ordenhado e solução de glicose 25%;
- Comparar os valores médios de frequência cardíaca máxima e saturação de oxigênio mínima, antes e após a lancetagem de calcâneo, em neonatos que previamente receberam leite materno ordenhado e solução de glicose 25%;
- Comparar o tempo médio de choro, após a lancetagem de calcâneo, entre os neonatos que previamente receberam leite materno ordenhado e solução de glicose 25%;
- Comparar a ocorrência de eventos adversos entre neonatos que previamente receberam leite materno ordenhado e solução de glicose 25%.

Método

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo do tipo ECR, considerado padrão de excelência para estudos científicos relacionados ao efeito de uma intervenção (Fletcher, Fletcher, 2006). Seus resultados são capazes de diferenciar os efeitos das intervenções de possíveis efeitos relacionados ao curso natural da doença, dos vieses de observação e de mensuração, entre outros (D'Agostino, Massaro, Sullivan, 2003).

Nos ECR, os sujeitos de pesquisa a serem estudados são randomizados, processo que consiste na alocação aleatória dos sujeitos em grupos de intervenção. A randomização garante que cada indivíduo tenha igual probabilidade de receber as intervenções do estudo. Adicionalmente, equilibra as variáveis que sabidamente afetam o desfecho, bem como as variáveis desconhecidas (Fletcher, Fletcher, 2006).

Em um dos grupos, o experimental, os indivíduos recebem a intervenção em estudo; no segundo grupo, o controle, os sujeitos de pesquisa recebem placebo ou uma intervenção comprovadamente eficaz para a população e situação estudadas. No caso da utilização de substância ativa no grupo controle, denomina-se grupo controle ativo. Dessa forma, para o presente estudo, o grupo experimental foi composto por RN que receberam LMO e o grupo controle ativo, glicose 25%.

Com relação à hipótese do estudo, optou-se pela condução de ECR de hipótese de não inferioridade, que é apropriada para comparações entre um

tratamento experimental, o LMO, e um controle ativo, no caso glicose 25% (D'Agostino, Massaro, Sullivan, 2003; Hung, Wang, O'Neill, 2005). Adicionalmente, a hipótese de não inferioridade é apropriada, quando se deseja demonstrar que os efeitos da intervenção experimental são, ao menos, não inferiores clínica e estatisticamente aos do grupo controle (D'Agostino, Massaro, Sullivan, 2003; Piaggio et al., 2006).

4.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Berçário Anexo à Maternidade do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM - ICrFMUSP), instituição de nível terciário, cuja unidade de internação conta com 63 leitos subdivididos em cinco setores de cuidados neonatais, a saber: Setor de Baixo-Risco, composto por 25 leitos, Setor de Médio-Risco, 13 leitos, Setor de Alto-Risco, nove leitos, Setor de Terapia Intensiva, oito leitos e Setor de Isolamento, oito leitos.

A média mensal é de 200 nascimentos, sendo cerca de 10% de neonatos pré-termo com IG entre 34 e 36 semanas ao nascimento.

O protocolo de abordagem terapêutica da hipoglicemia neonatal da unidade preconiza, entre outras situações, o controle de glicemia capilar de RN pré-termo (IG inferior a 37 semanas), RN pequeno para a idade gestacional (PIG) e neonatos com peso de nascimento inferior a 2.500g. Para as condições descritas, a lancetagem de calcâneo é feita com 3, 6, 12, 24 e 48 horas de vida do RN^(*).

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram estudados neonatos pré-termo tardios, com IG de nascimento entre 34 e 36 semanas completas que necessitaram de punção capilar em calcâneo para mensuração de glicemia capilar, como parte do tratamento clínico. Nenhum neonato foi submetido à punção capilar ou recebeu qualquer intervenção exclusivamente para compor a amostra deste estudo.

4.3.1 Critérios de elegibilidade

4.3.1.1 Critérios de inclusão

- IG de nascimento ≥ 34 e < 37 semanas, considerando-se a IG mensurada por exame ultrassonográfico, realizado durante o 1º trimestre de gestação. Na indisponibilidade do dado, considerou-se a IG calculada com base na data da última menstruação (DUM);
- Idade pós-natal ≥ 12 horas e ≤ 72 horas;
- Escore no Boletim de Apgar ≥ 7 no 5º minuto de vida;
- Prescrição médica de dieta por via oral;
- Neonatos, cujo último episódio de alimentação tenha ocorrido em intervalo mínimo de 60 minutos, antecedendo o procedimento de coleta de dados;
- Neonatos sem suporte ventilatório por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou ventilação pulmonar mecânica;
- Neonatos não submetidos a procedimentos cirúrgicos;

- Filhos de mulheres soronegativas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite C;
- Filhos de mulheres não usuárias de drogas de abuso durante a gestação;
- Ausência de malformações e síndromes;
- Indicação clínica de coleta de glicemia capilar; e
- Filhos de pais que autorizaram a inclusão do RN no estudo.

4.3.1.2 Critérios de exclusão

- Ocorrência de manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade;
- Diagnóstico de hemorragia intracraniana grau $\geq$ II;
- Uso de analgésicos e sedativos no período inferior a 24 horas antecedendo o procedimento de coleta de glicemia capilar; e
- Filhos de mães com processo de lactação alterado, como ocorrência de mastite e sangramento mamário.

4.3.2 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi obtido com base no teste da hipótese estabelecida (Machin et al., 1997) e também apoiado nos dados descritos por Eriksson, Gradin e Scholin (1999).

A margem de não inferioridade, ou seja, a diferença máxima esperada entre os escores da dor para se considerar o LMO não inferior à glicose, foi estabelecida em dois pontos (10%). Do ponto de vista clínico, esta é uma diferença aceitável; além disso, a margem estabelecida foi amparada em

dados da literatura (D'Agostino, Massaro, Sullivan, 2003; Hung, Wang, O'Neill, 2005).

Assim, considerando-se α de 5%, poder do teste de 90% e margem de não inferioridade de 10%, o cálculo do tamanho da amostra apontou a necessidade de 39 neonatos para cada grupo de intervenção, totalizando 78 RN.

Em função das possíveis perdas por falha de seleção e/ou randomização, dificuldades operacionais relacionadas à captação de imagens e dificuldades com equipamentos utilizados na coleta de dados, entre outros, calculou-se um acréscimo de 12% ao tamanho da amostra inicialmente estimada.

4.3.3 Randomização

Os RN foram randomizados para receber LMO ou solução glicosada 25%. Foi utilizada randomização em blocos de seis e oito, aleatoriamente. Além disso, optou-se por estratificar a randomização, considerando o tipo de alimentação recebida previamente pelo neonato. A estratificação consiste na formação de estratos ou subgrupos com características semelhantes, sendo considerada como uma forma transparente de se identificar e controlar o viés (Fletcher, Fletcher, 2006).

O aleitamento materno é um método consagrado para o controle da dor neonatal resultante de procedimentos invasivos, como a lancetagem de calcâneo (Shah, Aliwalas, Shah, 2007), o que justifica a estratificação da randomização.

Duas listas de randomização foram geradas no programa Statistical Analysis System (SAS), versão 8.02: uma delas, para neonatos alimentados com leite artificial, denominada “estrato leite oral”; a segunda, para neonatos amamentados, chamada “estrato seio materno”.

As intervenções a serem administradas foram inseridas em envelopes opacos selados, numerados consecutivamente e estratificados, conforme o tipo de alimentação previamente experienciada. Apenas as assistentes de pesquisa tinham acesso aos envelopes.

4.4 INTERVENÇÃO

4.4.1 Grupo experimental (GE)

O LMO foi considerado como intervenção experimental, visto que as evidências a respeito de sua efetividade e eficácia no controle da dor aguda no RN não estão estabelecidas até o presente momento (Bueno et al., 2010).

O volume de solução ofertado, 2mL, apoiou-se em publicações anteriores (Örs et al., 1999; Bucher et al., 2000), assim como o uso de seringa sem agulha para oferta da solução (Skogsdal, Eriksson, Schollin, 1997; Örs et al., 1999; Bucher et al., 2000).

O processo de ordenha manual das mamas maternas para obtenção do leite foi realizado pela pesquisadora, antes do início da coleta de dados. A coleta foi feita no leito das puérperas ou na sala de coleta de leite da unidade neonatal, utilizando-se recipiente esterilizado específico para armazenamento do LMO, fornecido pelo lactário do BAM-ICrFMUSP. Os recipientes foram identificados com etiquetas dos neonatos, imediatamente, após o término da

coleta. Data e horário do término da coleta também foram registrados. As amostras de leite materno não passaram por processo de resfriamento, congelamento ou pasteurização.

4.4.2 Grupo controle (GC)

A escolha de um grupo controle ativo ocorreu em razão dos dilemas éticos, pois o emprego de placebo (em geral, água esterilizada ou nenhuma intervenção) em estudos que envolvem neonatos submetidos a pequenos procedimentos dolorosos têm sido extensamente criticado e condenado (Bellieni, Buonocore, 2010; Harrison et al., 2010). A solução de glicose 25% foi escolhida como controle ativo, por sua ampla disponibilidade na prática clínica e pela eficácia e segurança na utilização em neonatos a termo e pré-termo submetidos a pequenos procedimentos invasivos, demonstrada recentemente em revisão sistemática (Yamada et al., 2011).

Com base em estudos anteriormente publicados (Skogsdal, Eriksson, Schollin, 1997; Carbajal et al., 1999; Deshmukh, Udani, 2002; Jatana, Dalal, Wilson, 2003; Okan et al., 2007), os neonatos incluídos no GC receberam solução originalmente manufaturada para uso endovenoso (Solução de glicose 25% Isofarma[®], 10mL, lote número 29022201).

O volume de 2mL baseou-se em ensaios clínicos publicados previamente (Guala, Giroletti, 1998; Isik et al., 2000; Guala et al., 2001; Ahn, Jang, Hur, 2006; Brovedani et al., 2007; Okan et al., 2007) , assim como a forma de administração da solução, por instilação oral utilizando seringa sem agulha (Skogsdal, Eriksson, Schollin, 1997; Eriksson, Gradin, Schollin, 1999;

Isik et al., 2000; Guala et al., 2001; Akçam, 2004; Ahn, Jang, Hur, 2006; Brovedani et al., 2007; Freire, Garcia, Lamy, 2008).

4.5 DESFECHOS

4.5.1 Primário

4.5.1.1 Escore de dor

Dor é um fenômeno complexo subjetivo, multidimensional, expresso predominantemente de forma verbal, o que não ocorre com o RN em razão de sua incapacidade em articular-se verbalmente, sendo necessário considerar outros parâmetros (sobretudo os comportamentais e fisiológicos) para se constatar a ocorrência da dor (Stevens et al., 1996).

Deste modo, neste estudo, a avaliação da dor foi realizada por meio do uso de um instrumento multidimensional composto, denominado *Premature Infant Pain Profile* - Perfil da Dor no Recém-nascido Pré-termo (*PIPP*) que considera parâmetros comportamentais (sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial) e fisiológicos (FC e SatO₂), além de variáveis que podem modificar a expressão da dor no neonato (IG e estado comportamental) (Stevens et al., 1996).

Para cada parâmetro, a pontuação varia entre 0 e 3 pontos, e o escore total do instrumento, entre 0 e 21 pontos. Escores ≤ 6 pontos são considerados indicativos de ausência de dor ou dor mínima e escores superiores a 12 indicam dor moderada a intensa.

O instrumento foi desenvolvido e, inicialmente, validado em 1996, objetivando avaliar a dor aguda resultante de procedimentos (Stevens et al., 1996). Posteriormente, foi validado para avaliação da dor à beira do leito (Ballantyne et al., 1999) e da dor pós-operatória (McNair et al., 2004). Em levantamento recente, os autores identificaram um total de 62 publicações envolvendo o *PIPP*, das quais 14 avaliaram as propriedades psicométricas da escala e 48 estudos aplicaram o instrumento, objetivando a avaliação da dor neonatal (Stevens et al., 2010).

Julgou-se necessário traduzir o instrumento para a língua portuguesa^(*), seguindo a metodologia proposta por Beaton et al. (2000). Embora diversos autores brasileiros tenham utilizado o *PIPP* em suas pesquisas, não foi encontrada tradução que tenha obedecido o rigor metodológico necessário. A seguir, são descritas as etapas percorridas para validar a tradução do *PIPP* para a língua portuguesa.

- (i) **Tradução inicial:** tradução da versão original do *PIPP* para a língua portuguesa, realizada de forma independente por quatro profissionais bilíngues que têm a língua portuguesa, como idioma materno.
- (ii) **Síntese:** as quatro traduções foram comparadas e uma síntese foi elaborada considerando as quatro versões.
- (iii) **Retrotradução:** a versão síntese do instrumento em língua portuguesa foi retrotraduzida para o inglês, por dois tradutores independentes que não participaram da tradução inicial, sem consulta à versão originalmente publicada. Ambas as versões retrotraduzidas mostraram semelhanças semânticas em relação aos termos adotados no instrumento original.

Mariana Bueno

* Bueno M, Costa P, Oliveira AAS, Cardoso R, Kimura AF. Tradução e adaptação do *Premature Infant Pain Profile* para a língua portuguesa. Rev Lat Am Enfermagem. 2011. Em avaliação.

(iv) **Análise por juízes:** um comitê composto por três profissionais especialistas na área de conhecimento foi convidado a avaliar as versões produzidas e, assim, elaborar uma versão consolidada da escala *PIPP* em língua portuguesa. A versão original do *PIPP*, a versão síntese em português e também as duas versões retrotraduzidas foram enviadas aos três juízes.

Quadro 1 – Perfil da dor no recém-nascido pré-termo (*Premature Infant Pain Profile - PIPP*)

Processo	Indicador	0	1	2	3	Pontuação
Prontuário	Idade gestacional	36 semanas ou mais	32-35 semanas, 6 dias	28-31 semanas, 6 dias	Menos de 28 semanas	
Observe o recém-nascido por 15 segundos	Estado comportamental	Ativo/acordado Olhos abertos Movimentos faciais	Quieto/acordado Olhos abertos Movimentos faciais ausentes	Ativo/sono Olhos fechados Movimentos faciais	Quieto/sono Olhos fechados Movimentos faciais ausentes	
Observe FC: _____ Sat O ₂ : _____ basais						
Observe o recém-nascido por 30 segundos	FC máx _____	Aumento de 0-4 bpm	Aumento de 5-14 bpm	Aumento de 15-24 bpm	Aumento de 25 bpm ou mais	
	SatO ₂ mín _____	Queda de 0-2.4%	Queda de 2.5%-4.9%	Queda de 5%-7.4%	Queda de 7.5% ou mais	
	Sobranceiras salientes	Nenhum 0%-9% do tempo	Mínimo 10%-39% do tempo	Moderado 40%-69% do tempo	Máximo 70% do tempo ou mais	
	Olhos espremidos	Nenhum 0%-9% do tempo	Mínimo 10%-39% do tempo	Moderado 40%-69% do tempo	Máximo 70% do tempo ou mais	
	Sulco nasolabial	Nenhum 0%-9% do tempo	Mínimo 10%-39% do tempo	Moderado 40%-69% do tempo	Máximo 70% do tempo ou mais	
Pontuação total _____						

Para o presente estudo, o escore da dor foi mensurado em intervalos de 30 segundos, ao longo dos 3 minutos posteriores à lancetagem de calcâneo (T30, T60, T90, T120, T150, T180). A obtenção dos escores deu-se mediante a análise dos dados coletados do prontuário dos neonatos (IG corrigida) e da análise de filmagens, para o estado comportamental prévio ao procedimento, mímica facial, FC e SatO₂.

4.5.2 Secundários

4.5.2.1 Mímica facial

A mímica facial é considerada como um indicador confiável e útil na constatação de ocorrência da dor em neonatos e lactentes (Johnston, Strada, 1986; Grunau, Craig, 1987). Por falta de oportunidade de aprendizado ao associar comportamentos à dor, é possível assumir que a mímica facial no RN seja uma resposta direta e específica à lesão tissular e dor (Grunau, Craig, 1987).

Para este estudo, foram considerados três movimentos faciais incluídos no *PIPP* e que inicialmente foram descritos por Grunau e Craig (1987) no *NFCS*:

Sobancelhas salientes: evidenciadas pelo abaulamento, formação de dobras e fendas verticais acima e entre as sobancelhas, como resultado da aproximação das sobancelhas.

Olhos espremidos: identificado pelo apertar dos olhos ou abaulamento das pálpebras e abaulamento das pregas palpebrais.

Sulco nasolabial: primariamente, manifestado pela elevação e aprofundamento do sulco nasolabial (linha ou ruga que se inicia junto às asas da narina e estende-se para baixo e à parte externa dos lábios).

Os procedimentos da coleta de dados adotados foram semelhantes aos descritos em publicações que utilizaram o *PIPP* para avaliar a dor no RN, mediante procedimento doloroso. As faces dos neonatos foram filmadas durante a coleta de dados e, posteriormente, analisadas (Ballantyne et al., 1999; Gibbins et al., 2002; Stevens et al., 2005; Freire, Garcia, Lamy, 2008). O tempo total de ocorrência dos movimentos faciais foi aferido em intervalos de 30 segundos e foi calculada a porcentagem do tempo de ocorrência de cada um deles, nos diferentes períodos da coleta de dados (T30, T60, T90, T120, T150, T180).

4.5.2.2 Indicadores fisiológicos

Os indicadores fisiológicos de ocorrência da dor são medidas objetivas, embora não sejam suficientemente específicas. A FC e a SatO_2 são as medidas mais comumente descritas e mensuradas em pesquisas envolvendo neonatos.

Variações de FC e SatO_2 , como resultado do estímulo doloroso, tanto em RN a termo como pré-termo são descritas por inúmeros autores (Craig et al., 1993; Stevens, Johnston, 1994), e sua utilização associada a indicadores comportamentais é recomendada internacionalmente para avaliação da dor neonatal (American Academy of Pediatrics, Canadian Pain Society, 2006).

Os valores máximos de FC foram mensurados em batimentos por minuto (bpm) e mínimos de SatO₂, em porcentagem, antes (T-15) e após (T30, T60, T90, T120, T150, T180) a lancetagem de calcâneo.

4.5.2.3 Choro

O choro é amplamente descrito como um dos indicadores da dor neonatal (Michellson, Sirvio, Wasz-Hockert, 1977; Michellson, Jarvenpaa, Rinne, 1983; Johnston, Strada, 1986), sendo sua incidência e o tempo de choro os aspectos mais frequentemente avaliados.

No presente estudo, a ocorrência, o tempo total e o percentual de tempo de choro foram verificados em diferentes períodos da coleta de dados. Considerou-se choro como vocalização audível e contínua por período ≥ 3 segundos e com intervalos não superiores a 3 segundos.

4.5.2.4 Eventos adversos

Os eventos adversos foram avaliados na oferta das soluções e por um período de 30 segundos, após o término da oferta. Os critérios estabelecidos por Gibbins et al. (2002) foram adotados para a classificação dos eventos: ocorrência de engasgo, tosse, regurgitação, vômito, SatO₂<80%, FC<80bpm ou FC>200bpm, de forma isolada ou combinada. Para a avaliação específica de SatO₂ e FC, os autores consideram como evento adverso alterações com duração superior a 15 segundos. Para o presente estudo, entretanto, as alterações foram classificadas como evento adverso independente da duração.

4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.6.1 Variáveis independentes

As ofertas de LMO e glicose 25% foram consideradas como variáveis independentes do estudo.

4.6.2 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes consideradas foram: escore da dor obtido com a escala *PIPP*, FC, SatO₂, porcentagem de tempo com sobrancelha saliente, porcentagem de tempo com olhos espremidos, porcentagem de tempo com sulco nasolabial, ocorrência de choro, porcentagem de tempo de choro e ocorrência de eventos adversos.

4.6.3 Variáveis de caracterização da amostra

As seguintes variáveis de caracterização dos neonatos foram coletadas:

- setor de internação;
- data e horário de nascimento;
- idade do RN (em horas de vida);
- sexo;
- tipo de parto (normal, cesárea ou fórceps);
- Apgar no 5º minuto de vida;
- IG ao nascimento;
- IG corrigida;

- peso de nascimento (g);
- peso na data do procedimento (g);
- classificação de acordo com IG e peso;
- diagnóstico médico principal;
- data e horário da última mamada;
- data e horário da coleta de dados; e
- valor de glicemia capilar.

4.7 COLETA DOS DADOS

4.7.1 Consentimento

Os pais dos neonatos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram abordados pela pesquisadora. No caso de pais menores de idade, os avós dos RN também foram consultados.

Após serem esclarecidos sobre os aspectos relevantes, como os objetivos da pesquisa, o caráter voluntário e anônimo da participação, a ausência de quaisquer prejuízos no atendimento do RN, independente da decisão, os pais e/ou avós que permitiram a inclusão de seus RN assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

4.7.2 Estudo piloto

O estudo piloto foi conduzido entre setembro e novembro de 2008, no BAM – ICrFMUSP, sendo coletados os dados de 12 neonatos. Esta etapa permitiu a avaliação inicial do procedimento de coleta dos dados e foi

essencial para a adequação do instrumento de coleta dos dados, para a avaliação do uso dos equipamentos de pesquisa, tais como filmadoras e monitor, e para o treinamento da equipe de pesquisa em relação aos procedimentos do estudo.

Os dados do estudo piloto não foram incluídos na presente pesquisa, em função de alterações realizadas no instrumento e no procedimento da coleta de dados, como também nos equipamentos. O estudo piloto permitiu realizar ajustes metodológicos e operacionais para o alcance dos objetivos propostos na pesquisa.

4.7.3 Instrumento de coleta dos dados

O instrumento de coleta dos dados (Apêndice 2), desenvolvido especificamente para a pesquisa, dividiu-se em três partes: Parte A, referente aos dados coletados dos prontuários médicos; Parte B, quanto aos dados obtidos por intermédio da observação direta dos neonatos no momento da coleta de dados; Parte C, referente aos dados obtidos por intermédio das análises das imagens.

4.7.4 Equipamentos

A mímica facial dos neonatos incluídos no estudo foi obtida pela filmagem direta da face, utilizando-se uma filmadora digital Sony Handycam modelo DCR-SR87. As imagens foram feitas pela pesquisadora, durante a coleta de dados, com a câmera posicionada perpendicularmente à face do neonato, a uma distância aproximada de 30 centímetros (cm). Não foi utilizado foco de luz ou recurso *zoom*.

Os indicadores fisiológicos (FC e SatO₂) foram mensurados, empregando-se um oxímetro de pulso de mesa Oxyline, Make Line Comercial Ltda, com sensor neonatal, posicionado em um dos pés do neonato. Utilizou-se uma segunda filmadora digital Sony Handycam, modelo DCR-SR87, posicionada de modo perpendicular e, aproximadamente, a 30 cm, para filmar o monitor do oxímetro de pulso durante a coleta de dados. O objetivo foi capturar os valores de FC e SatO₂ mensurados continuamente, também não foi usado foco de luz nem recurso *zoom* para a filmagem.

Utilizou-se lancetador e lancetas Accu-Check Softclix[®] Pro Roche, para a lancetagem de calcâneo. A mensuração da glicemia capilar foi realizada utilizando-se o aparelho Precision Xtra[®] Abbott, e tiras de teste correspondentes.

4.7.5 Procedimentos da coleta dos dados

A coleta de dados foi conduzida pela pesquisadora e por uma equipe de assistentes de pesquisa, duas enfermeiras e duas técnicas de enfermagem, atuantes no local do estudo. As assistentes de pesquisa foram previamente treinadas com relação aos procedimentos do estudo.

Mediante a assinatura do TCLE, a lista de inclusão dos RN no estudo foi preenchida. Os neonatos foram numerados consecutivamente, de forma crescente; foram identificados por intermédio do registro hospitalar e das iniciais maternas na lista de inclusão (Apêndice 3).

Os dados de caracterização, disponíveis nos prontuários médicos, foram inseridos no Instrumento da Coleta de Dados (Apêndice 2).

A seguir, procedeu-se à retirada de leite materno, entre 30 e 60 minutos, antes do início da coleta de dados.

O passo seguinte foi o preparo do material a ser utilizado na coleta de dados. As unidades de Baixo Risco, Médio Risco e Alto Risco dispõem de salas específicas para procedimentos e cuidados de higiene, com temperatura ambiente entre 24°C a 27°C e bancadas para a prestação de assistência. O procedimento da coleta de dados foi conduzido nessas salas.

Os 2mL de LMO e glicose 25% a serem ofertados aos neonatos foram acondicionados em seringas de 3mL, cobertas com papel alumínio, a fim de impedir que a pesquisadora identificasse as soluções contidas nas seringas durante a oferta aos RN e garantir o mascaramento do estudo (1º mascaramento). As seringas foram identificadas com pequenas etiquetas com as letras “L”, para LMO, e “G”, para a glicose, para possibilitar o reconhecimento do conteúdo pelas assistentes de pesquisa.

A seguir, os demais materiais necessários foram preparados: luvas de procedimento, aparelho de glicemia, tiras de teste para mensuração de glicose, lancetador, lanceta, álcool sachet, curativo. Todo o material, inclusive, as soluções foram dispostos na bancada.

A identificação da solução a ser administrada foi feita pelas assistentes de pesquisa, ao abrirem os envelopes opacos numerados e selados que continham a informação, de acordo com a numeração do neonato.

Os RN foram posicionados sobre a bancada, em decúbito lateral direito ou esquerdo. Ruídos foram evitados, inclusive, verbalizações direcionadas aos neonatos, na tentativa de se minimizar interferências do ambiente nas respostas dos RN durante a coleta de dados. Todos os

procedimentos foram realizados de forma calma e gentil, para se evitar a ocorrência de agitação e choro, o que poderia também interferir na reatividade do neonato ao procedimento e, conseqüentemente, nos escores da dor.

Durante toda a coleta de dados, os neonatos permaneceram vestidos, apenas os pés ficaram expostos, em um deles, foi posicionado o sensor de oximetria de pulso, para o registro contínuo de FC e SatO₂; e no outro, foi realizada a lancetagem.

As filmagens iniciaram-se, após o posicionamento dos neonatos e a instalação do sensor de oximetria de pulso. Considerou-se um período de adaptação de 2 minutos, nos quais os RN foram mantidos sem qualquer manipulação.

Ao término do período de adaptação, as soluções foram ofertadas em temperatura ambiente, por via oral, diretamente sobre a porção anterior da língua dos neonatos, utilizando-se seringa sem agulha. As soluções foram administradas por uma das assistentes da pesquisa, por um período aproximado de 30 a 90 segundos, respeitando-se o reflexo de deglutição e o padrão respiratório de cada um. Não foi permitido que os neonatos sugassem as seringas, corroborando o método descrito em outros estudos (Örs et al., 1999; Isik et al., 2000).

Os RN foram posicionados de forma semissentada durante a oferta. Após a deglutição de todo o conteúdo da solução administrada, a assistente da pesquisa higienizou a região perioral dos neonatos e reposicionou-os em decúbito lateral.

Depois de 90 segundos do término da administração da solução, a assistente da pesquisa realizou assepsia com álcool 70% no calcâneo a ser puncionado e manteve-o posicionado para a punção. A lancetagem foi então realizada, após 120 segundos do término da administração da solução, tempo este considerado suficiente para obtenção do efeito analgésico (Skogsdal, Eriksson, Schollin, 1997; Carbajal et al., 1999; Upadhyay et al., 2004). Foram usados o lancetador mecânico e a lanceta específica na graduação 2.

Mediante a formação de uma gota de sangue no calcâneo, a tira de teste para mensuração da glicemia, já conectada ao aparelho, era aproximada do local para a coleta do sangue. A seguir, a assistente de pesquisa removia qualquer resíduo de sangue do calcâneo dos neonatos e aplicava curativo local. Todas as coletas de sangue e a aplicação de curativo ocorreram nos primeiros 30 segundos, após a punção capilar, não foi necessária a repetição de nenhuma punção.

Após a lancetagem, os RN eram mantidos sob monitorização por um tempo total de 3 minutos, considerado como período de recuperação. Nesse período, evitava-se produzir ruídos, conversas e a manipulação dos RN. Ao término do período de recuperação, as filmagens eram encerradas.

No caso de neonatos internados em incubadora aquecida, o que ocorreu nas unidades de Alto Risco, UTI e Isolamento, todo o procedimento foi realizado com o RN no interior da incubadora. Não houve diferença nos passos descritos anteriormente.

Durante todo o procedimento de coleta de dados, nenhum neonato recebeu intervenções adjuvantes para conforto ou minimização da dor, como sucção não nutritiva e contenção, ou qualquer tratamento medicamentoso.

Os dados da Figura 1 mostram, de forma esquemática, as fases do procedimento da coleta de dados, bem como as variáveis analisadas por período.

Figura 1 – Representação esquemática dos procedimentos da coleta de dados, São Paulo, 2010

Todo o procedimento foi filmado sob duas perspectivas, simultaneamente: filmagem contínua da face do neonato (filmadora A) e filmagem do monitor (filmadora B). As filmagens foram realizadas para obtenção dos registros precisos do estado comportamental, da mímica facial

e dos parâmetros fisiológicos, e para garantir, portanto, maior precisão na avaliação dos escores da dor utilizando a escala *PIPP*.

Durante os períodos de adaptação, pós-oferta da solução, lancetagem do calcâneo e recuperação, os neonatos foram filmados continuamente (filmadora A), utilizando-se equipamento digital operado pela pesquisadora.

Visando garantir o mascaramento da pesquisadora em relação à intervenção administrada, as seringas contendo LMO e glicose foram mantidas cobertas com papel alumínio durante a oferta. Adicionalmente, a face do neonato não foi filmada, durante a oferta da solução oral (2º mascaramento). O posicionamento da filmadora A não foi alterado quando as assistentes da pesquisa colocavam os RN semissentados para oferta da solução.

Além disso, as assistentes da pesquisa reposicionavam os RN em decúbito lateral só após realizarem a higiene perioral nos neonatos e certificarem-se de que deglutiram toda a solução oferecida. Assim, a filmagem foi feita continuamente, mas sem focalizar a face dos neonatos durante a oferta da solução.

A segunda filmadora digital (filmadora B) foi posicionada na bancada ou prateleira, a uma distância aproximada de 30 cm, para captura de imagens dos valores de FC e SatO₂ registradas em todo o procedimento.

Todas as imagens foram geradas com cronômetro aparente na tela e a pesquisadora responsabilizou-se pelo controle do início e o término de cada fase. Assim, comandos verbais marcaram o início de todas as fases relacionadas à coleta de dados e foram registrados por ambas as filmadoras utilizadas.

O foco de luz ou recurso *zoom* não foi usado para nenhuma das filmagens.

4.8 ANÁLISE DAS IMAGENS

Todas as imagens, tanto da face como do monitor foram analisadas pela pesquisadora, após o término da coleta de dados. O computador HP Pavilion dv2940BR Notebook PC e o software *Magix Movie Edit Pro 15 PLUS* foram usados, e as imagens foram analisadas de modo sistemático, como descrito a seguir.

Para a codificação dos vídeos referentes à face do neonato, os seguintes passos foram obedecidos:

- (i) visualização do vídeo na íntegra e com som, com o objetivo de verificar a qualidade da filmagem e familiarizar-se com as especificidades de cada RN, além de identificar início e término de cada período do estudo, isto é, adaptação, oferta da solução, períodos pré- e pós-procedimento;
- (ii) análise do estado comportamental nos últimos 30 segundos do período de adaptação, sendo as imagens assistidas em tempo real e sem som;
- (iii) análise do estado comportamental nos 15 segundos prévios ao procedimento doloroso, em tempo real e sem som;
- (iv) análise da mímica facial, segundo por segundo, nos 3 minutos pós-procedimento. A análise dos indicadores de mímica facial, isto é, sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial, foi realizada de modo independente. Assim, o período pós-procedimento de cada RN foi analisado por três vezes, para se atribuir pontuação correspondente na

escala *PIPP*. As imagens foram assistidas repetidamente, com recursos de câmera lenta e pausa sempre que necessário, para os registros de tempo de ocorrência das três diferentes mímicas faciais. Os vídeos foram analisados sem som.

(v) mensuração do choro, nos últimos 30 segundos do período de adaptação, nos 15 segundos prévios à lancetagem e nos 3 minutos posteriores ao procedimento doloroso. Os vídeos foram analisados em tempo real e com som.

Os registros obtidos por intermédio da análise das imagens foram realizados no Instrumento de Codificação da Mímica Facial e Choro (Apêndice 4), adaptação do instrumento desenvolvido pelo grupo de pesquisa da Dra. Bonnie Stevens^(*).

No Instrumento de Codificação da Mímica Facial e Choro (Apêndice 4), o período pós-procedimento, no qual a mímica facial foi analisada com detalhes (iv), foi dividido em seis blocos de 30 segundos. A divisão foi necessária, para que fosse possível calcular os escores do *PIPP* no período pós-procedimento.

A seguir, os dados referentes à codificação da mímica facial e ao tempo de choro foram transcritos para o Instrumento de Coleta dos Dados (Apêndice 2).

Posteriormente à análise das imagens da mímica facial, os registros dos parâmetros fisiológicos obtidos pela filmagem do monitor foram realizados. As imagens foram analisadas em tempo real e com som. Os

Mariana Bueno

* O instrumento, desenvolvido pelo grupo de pesquisa da Dra. Bonnie Stevens, foi utilizado por ocasião do treinamento da pesquisadora na codificação da mímica facial de neonatos, como parte das atividades realizadas durante período de estágio no exterior, na Universidade de Toronto. O instrumento foi adaptado para este estudo mediante autorização da Dra. Stevens.

valores máximos de FC e mínimos de SatO₂, 15 segundos antes do procedimento (T-15) e durante 3 minutos após a lancetagem de calcâneo (T30, T60, T90, T120, T150, T180) foram registrados diretamente no Instrumento da Coleta dos Dados (Apêndice 2).

4.8.1 Perda dos dados

Com o objetivo de manter o rigor metodológico e garantir a qualidade dos dados, foi preciso excluir da análise alguns dados coletados, considerados como “perda”.

Para os períodos das imagens dos RN, que viraram seus rostos em direção oposta à câmera ou cuja visualização de suas faces foi prejudicada por movimentação do RN, posicionando as mãos e/ou membros e encobrendo parcial ou totalmente sua face, a pesquisadora registrou a mímica facial, como “não visualizada” durante o período analisado, no Instrumento de Codificação da Mímica Facial e Choro (Apêndice 4).

Os dados foram usados no caso de registros de “não visualizado” por, no máximo, 10% do tempo de análise, que correspondem a 3 segundos considerando intervalos de 30 segundos de filmagem. Na ocorrência da mímica facial registrada como “não visualizada”, por 4 segundos ou mais em um intervalo de 30 segundos, os dados não foram utilizados na análise. Ressalta-se que os três movimentos faciais foram analisados separadamente, e a exclusão de um dos movimentos não significou, necessariamente, a dos demais.

Quanto aos indicadores fisiológicos, a perda dos dados ocorreu, predominantemente, em função de falha no sinal do equipamento e, portanto,

ausência de valores de FC máxima e/ou SatO₂ mínima em determinados intervalos.

No caso de impossibilidade da verificação dos indicadores fisiológicos nos 15 segundos prévios ao procedimento, o período foi estendido para até 60 segundos, antecedendo à lancetagem, para obtenção dos valores de FC e SatO₂. Na ausência de valores de FC máxima e/ou SatO₂ mínima no minuto prévio à lancetagem, os dados foram considerados como “perda”.

Com relação ao período pós-procedimento, os registros foram realizados em intervalos de 30 segundos, conforme descrito anteriormente. A ausência de FC máxima e/ou SatO₂ mínima também foram consideradas como “perda”, no intervalo específico.

Os três indicadores da mímica facial, a FC e a SatO₂ são avaliados de modo sistemático para obtenção dos escores da dor e a perda de dados influencia diretamente nos escores do *PIPP*. Assim, para cada intervalo de 30 segundos no período pós-procedimento, a perda de apenas um dos indicadores foi aceitável para se utilizar o escore da dor. Calculou-se, portanto, um valor proporcional para o escore. No caso de perda de dois ou mais indicadores, o escore da dor não foi calculado para o intervalo específico.

4.8.2 Confiabilidade da codificação da mímica facial

Para verificação da confiabilidade da codificação da mímica facial, seis vídeos foram selecionados aleatoriamente. As mesmas imagens foram analisadas pela pesquisadora e pela assistente da pesquisa da equipe da

Dra. Bonnie Stevens, responsável pelo treinamento da pesquisadora na codificação da mímica facial.

O grau de concordância entre observadores foi calculado, utilizando-se o coeficiente de correlação intraclass. Obteve-se grau de concordância $\geq 0,93$. Em função do elevado valor obtido, julgou-se suficiente o emprego de seis vídeos para análise do coeficiente de confiabilidade entre observadores.

4.9 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Banco de dados

Mediante o preenchimento completo do Instrumento da Coleta dos Dados (Apêndice 2), os dados foram digitados pela pesquisadora em planilhas elaboradas no aplicativo Microsoft Excel for Windows 2007 em dupla entrada. A comparação entre os dados inseridos em ambas as planilhas evidenciou erros de digitação em parcela inferior a 1% dos dados.

Os escores do *PIPP*, diferenças de valores pós e pré-procedimento de FC e SatO_2 , porcentagem de tempo de cada um dos movimentos faciais e porcentagem de tempo de choro foram calculados automaticamente por fórmulas inseridas nas planilhas.

Na digitação do banco de dados, o mascaramento foi mantido, pois os grupos foram identificados como “A” e “B”, e só as assistentes da pesquisa tinham conhecimento de qual solução os grupos “A” e “B” tratavam (3º mascaramento).

4.9.2 Análise dos dados

Os dados foram analisados no aplicativo Minitab versão 15.1, sendo considerados grupos 'A' e 'B' durante a análise estatística. A identificação dos grupos de intervenção ocorreu somente, após o término de toda a análise (4º mascaramento).

Para se testar a aderência das variáveis quantitativas à distribuição normal, utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis qualitativas foi usado o teste de associação Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, foi empregado o teste *t* para amostras independentes ou o teste Mann-Whitney, no caso de distribuição não normal dos dados. Para variáveis numéricas com duas ou mais categorias, foi aplicada a análise de variância (ANOVA).

O efeito da terapia sobre os escores da dor, FC, SatO₂ e mímica facial foi avaliado, utilizando-se o modelo de ANOVA com dois fatores, considerando medidas repetidas em um fator. O grupo de intervenção foi observado como um dos fatores e o momento (pré-lancetagem, T-15, e pós-lancetagem, T30, T60, T90, T120, T150 e T180), como o segundo fator.

Os coeficientes de correlação de Pearson (para variáveis com distribuição normal) e de Spearman (para variáveis de distribuição não normal) foram utilizados para o cálculo de correlação entre as variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas, foi usado o teste de associação Qui-quadrado.

A análise por intenção de tratar foi empregada para as seguintes variáveis: escore da dor (T30), ocorrência de choro pós-lancetagem e ocorrência de eventos adversos. Considerou-se o pior cenário possível para

neonatos randomizados e não tratados e para aqueles que não completaram a coleta de dados.

A significância estatística estabelecida foi de $p < 0,05$.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo n° 404/08, Anexos 1 e 2).

4.11 REGISTRO DO ESTUDO

Seguindo recomendação do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* (Schulz et al., 2010), o estudo foi registrado na base *Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)*, plataforma vinculada à *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* da *WHO*, protocolo ACTRN12609000712202, em agosto de 2009.

Resultados

5 RESULTADOS

A coleta de dados ocorreu entre agosto de 2009 e maio de 2010. Um total de 113 neonatos foi randomizado, dos quais 56 foram incluídos no GE e 57, no GC. No GE, 33 recebiam amamentação e 23, apenas leite artificial; no GC, 34 RN recebiam aleitamento em seio materno e 23, alimentação artificial. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tipo de alimentação previamente recebida ($p=0,938$).

Número elevado de RN (25 - 28,25%) não recebeu a intervenção por impossibilidade de extração de leite materno, dos quais 13 foram randomizados para o GE e 12, para o GC. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao número de neonatos que não recebeu a intervenção em ambos os grupos ($p=0,824$).

A estimativa inicialmente prevista para perda de dados envolvia dificuldades na análise dos vídeos de mímica facial e problemas relacionados à obtenção das variáveis fisiológicas. Mas, elevado número de neonatos não completou a coleta dos dados em função da impossibilidade de extração do leite materno. Com o objetivo de não comprometer o tamanho amostral previsto, optou-se por encerrar a coleta de dados somente quando o número mínimo necessário de neonatos para inclusão completasse a coleta dos dados.

Um dos neonatos incluídos no GE apresentou grande quantidade de vômito, antes da lancetagem de calcâneo e, por esse motivo, a coleta de dados foi descontinuada.

Assim, completaram todas as etapas do procedimento de coleta dos dados 42 RN incluídos no GE e 45, no GC.

No GE, houve um erro de seleção, visto que um RN com IG inferior a 34 semanas completas foi incluído. No entanto, preconizou-se a análise por intenção de tratamento e os dados dos neonatos randomizados, que teriam completado ou não o procedimento da coleta de dados, foram incluídos nas análises sempre que possível. O número total de neonatos por grupo, apresentado nos dados das Tabelas e Figuras, sofreu, portanto, variação ao longo do estudo.

Pelo fato dos pais não permitirem sua participação no estudo, sete RN não foram incluídos, cujas justificativas foram: não autorização da obtenção de imagens (3 casos), não autorização para participação do estudo sem razão específica (2 casos), recusa materna para realização da ordenha (1 caso), apreensão materna quanto à interferência da glicose no aleitamento materno (1 caso).

A indisponibilidade da pesquisadora para coletar os dados ou da mãe, por internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou em outras unidades hospitalares, foram os fatores predominantes para exclusão de 38 neonatos elegíveis.

A seguir, apresenta-se o fluxo dos participantes do estudo (Figura 2), conforme recomendação do CONSORT (Schulz et al., 2010).

Figura 2 – Fluxo dos participantes do estudo, segundo recrutamento, randomização e análise dos dados, São Paulo, 2010

A maioria dos neonatos incluídos no estudo estava internada nas unidades de Baixo e Médio Risco no momento da coleta de dados (Tabela 1) e 38 (33,62%) randomizados encontravam-se internados nas unidades Alto Risco, UTI e Isolamento.

Tabela 1 – Distribuição dos RN em relação ao setor de internação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Setor de internação	Grupos de alocação				Total	
	GE		GC			
	N	%	N	%	N	%
Baixo risco	23	41,07	22	38,60	45	39,82
Médio Risco	13	23,21	17	29,82	30	26,55
Alto Risco	13	23,21	10	17,54	23	20,35
UTI	2	3,57	3	5,26	5	4,42
Isolamento	5	8,93	5	8,77	10	8,85
Total	56	100	57	100	113	100

Os neonatos incluídos no estudo nasceram, predominantemente, de parto cesárea, conforme se verifica nos dados da Tabela 2. Os nascimentos por parto normal e fórceps foram agrupados com a finalidade de se verificar a diferença entre os grupos. No GE, três nasceram por parto fórceps e no GC, só um parto fórceps foi registrado. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao tipo de parto ($p=0,364$).

Tabela 2 – Distribuição dos RN em relação ao tipo de parto, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Tipo de parto	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
Cesárea	39	69,64	44	77,19	83	73,45	0,364
Normal/ Fórceps	17	30,36	13	22,81	30	26,55	
Total	56	100	57	100	113	100	

A seguir, a Tabela 3 apresenta os dados relacionados aos escores de Apgar, aos 5 minutos de vida, dos neonatos incluídos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,834$).

Tabela 3 – Estatística descritiva referente ao Apgar de 5º minuto de vida, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Apgar					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=56)	9,3036	0,6584	9	7	10	0,834
GC (n=57)	9,2632	0,6950	9	7	10	

A maioria (65 - 57,52%) dos incluídos era do sexo masculino. Os dados da Tabela 4 demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo entre os grupos de estudo ($p=0,400$).

Tabela 4 – Distribuição dos RN em relação do sexo, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Sexo	Grupos de alocação						Valor de <i>p</i>
	GE		GC		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Feminino	26	46,43	22	38,60	48	42,48	0,400
Masculino	30	53,57	35	61,40	65	57,52	
Total	56	100	57	100	113	100	

A IG ao nascimento variou entre 33,857 e 36,857 semanas e a IG corrigida, entre 34,0 e 37,0 semanas (Tabela 5). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à IG ao nascimento ($p=0,228$) e corrigida ($p=0,272$) dos neonatos incluídos em ambos os grupos.

Tabela 5 – Estatística descritiva referente à IG ao nascimento (em semanas completas) e IG corrigida (em semanas completas), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	IG ao nascimento					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=56)	35,656	0,740	35,714	33,857	36,857	0,228
GC (n=57)	35,825	0,740	35,857	34,000	36,857	
Grupos de alocação	IG corrigida					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=56)	35,857	0,754	35,929	34,000	37,286	0,272
GC (n=57)	36,013	0,741	36,143	34,143	37,000	

Quanto à idade no momento da realização da lancetagem de calcâneo, a maioria apresentava-se entre as 24^a e 48^a horas de vida, conforme os dados da Tabela 6. Os grupos foram homogêneos quanto à idade em horas de vida ($p=0,478$).

Tabela 6 – Distribuição dos RN em relação à idade, em horas, no momento do procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Idade (em horas)	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
<24	15	26,79	19	33,33	34	30,09	0,478
24 a 48	31	55,36	32	56,14	63	55,75	
48 a 72	10	17,86	6	10,53	16	14,16	
Total	56	100	57	100	113	100	

O peso médio de nascimento foi de 2.460,5g, para o GE, e 2.235,7g para o GC e variou entre 1.110,0 e 3.870,0g, considerando-se todos os RN incluídos (Tabela 7). Em relação ao peso na data do procedimento, a média foi de 2.395,5g para os que receberam LMO e de 2.184,7g para os neonatos que receberam glicose, variando entre 1.085,0 e 3.845,0g. Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao peso de nascimento ($p=0,013$) e peso na data do procedimento ($p=0,017$) para os incluídos nos GE e GC.

Tabela 7 – Estatística descritiva referente ao peso de nascimento (g) e peso na data do procedimento (g), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Peso de nascimento					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=56)	2.460,5	493,1	2.410,0	1.220,0	3.870,0	0,013
GC (n=57)	2.235,7	456,8	2.250,0	1.110,0	3.120,0	
Grupos de alocação	Peso na data do procedimento					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=56)	2.395,5	482,2	2.297,5	1.190,0	3.845,0	0,017
GC (n=57)	2.184,7	444,3	2.200,0	1.085,0	3.020,0	

Os dados da Tabela 8 apresentam a classificação dos RN, de acordo com o peso e IG, segundo os grupos de intervenção.

Tabela 8 – Distribuição dos RN, conforme classificação por peso e idade gestacional, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Classificação	Grupos de alocação					
	GE		GC		Total	
	N	%	N	%	N	%
PIG	1	1,79	4	7,02	5	4,42
PIGBP	11	19,64	16	28,07	27	23,89
PIGMBP*	1	1,79	4	7,02	5	4,42
AIG	18	32,14	15	26,32	33	29,20
AIGBP	21	37,50	18	31,58	39	34,51
GIG**	4	7,14	0	-	4	3,54
Total	56	100	57	100	113	100

*MBP: muito baixo peso; **GIG: grande para a idade gestacional

Com relação aos principais diagnósticos médicos registrados nos prontuários dos incluídos, os dados estão dispostos na Tabela 9. Ressalta-se que alguns neonatos, sobretudo os considerados de baixo risco, não apresentavam diagnósticos médicos, além da classificação, conforme o peso e a IG. Por outro lado, alguns tinham mais de um diagnóstico médico no momento da inclusão no estudo.

Tabela 9 – Distribuição dos RN, conforme diagnósticos médicos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Diagnóstico	Grupos de alocação			
	GE		GC	
	N	%	N	%
DRP*	17	30,3	17	29,8
Hipoglicemia	11	19,6	10	1,7
Icterícia	9	16,1	4	7,0
CIUR**	1	1,8	5	8,8
Risco infeccioso	0	-	2	3,5
Sepse precoce	2	3,6	0	-
Hipotermia	1	1,8	0	-
Hidrocele	0	-	1	1,7
Pausa respiratória	0	-	1	1,7
Policitemia	0	-	1	1,7

*DRP: desconforto respiratório precoce; **CIUR: crescimento intrauterino restrito

Os grupos foram homogêneos com relação ao intervalo entre a lancetagem de calcâneo e a última mamada ($p=0,977$), sendo o intervalo mínimo de 1 hora e o máximo, 3,5833 horas (Tabela 10).

Tabela 10 – Estatística descritiva referente ao intervalo, em horas, entre a coleta de dados e a última mamada, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Intervalo entre última mamada e coleta de dados					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=43)	2,2147	0,6257	2,2500	1,0000	3,5833	0,977
GC (n=45)	2,2185	0,6031	1,0831	1,0833	3,5833	

Não houve diferença estatisticamente significativa entre GE e GC, em relação aos valores de glicemia capilar, em miligramas por decilitro (mg/dL), obtidos durante a coleta de dados ($p=0,782$), conforme descrito nos dados da Tabela 11.

Tabela 11 – Estatística descritiva referente à glicemia capilar (mg/dL), segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Glicemia capilar					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=43)	72,51	15,03	70,00	45,00	111,00	0,782
GC (n=44)	71,41	21,47	68,00	68,00	119,00	

Com relação ao comportamento, avaliado durante os últimos 30 segundos do período de adaptação, observou-se que, grande parte dos neonatos, foi classificada como “ativo acordado”, segundo dados apresentados na Tabela 12. Em função do número reduzido de RN

considerados, como “quieto acordado”, não foi possível verificar homogeneidade entre os grupos. No entanto, ao classificá-los como “acordado” e “sono”, constatou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,528$).

Tabela 12 – Distribuição dos RN em relação ao estado comportamental, durante o período de adaptação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Estado comportamental	Grupos de alocação				Total	
	GE		GC			
	N	%	N	%	N	%
Ativo acordado	19	44,19	22	48,89	41	46,59
Quieto acordado	2	4,65	3	6,67	5	5,68
Ativo sono	9	20,93	9	20,00	18	20,45
Quieto sono	13	30,23	11	24,44	24	27,27
Total	43	100	45	100	88	100

Durante os últimos 30 segundos do período de adaptação, a ocorrência de choro também foi avaliada. A ausência de choro foi predominante em ambos os grupos e não foi verificada diferença estatisticamente significativa com relação à ocorrência de choro ($p=0,513$) nos grupos estudados (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro, durante o período de adaptação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Choro	Grupos de alocação						Valor de <i>p</i>
	GE		GC		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	34	79,07	38	84,44	72	81,82	0,513
Presente	9	20,93	7	15,56	16	18,18	
Total	43	100	45	100	88	100	

Em relação aos RN que apresentaram choro no período de adaptação, os dados da Tabela 14 apresentam a estatística descritiva do tempo total de choro, em segundos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,544$).

Tabela 14 – Estatística descritiva referente ao tempo total de choro (em porcentagem) no período de adaptação, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Tempo de choro					Valor de <i>p</i>
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=9)	61,5	35,0	56,7	16,7	100,0	0,544
GC (n=7)	72,9	39,9	86,7	13,3	100,0	

A avaliação do comportamento dos neonatos no T-15 evidenciou que a maioria (51,72%) apresentava-se “ativo acordado”, conforme dados dispostos na Tabela 15. Ao agrupá-los nas categorias “acordado” e “sono”, observou-se

não haver diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos de intervenção ($p=0,490$).

Tabela 15 – Distribuição dos RN em relação ao estado comportamental, antes da lancetagem de calcâneo, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Estado comportamental	Grupos de alocação				Total	
	GE		GC			
	N	%	N	%	N	%
Ativo acordado	20	47,62	25	55,56	45	51,72
Quieto acordado	5	11,90	5	11,11	10	11,49
Ativo sono	10	23,81	12	26,67	22	25,29
Quieto sono	7	16,67	3	6,67	10	11,49
Total	42	100	45	100	87	100

Houve maior incidência de choro nos 15 segundos prévios à lancetagem nos RN incluídos no GE ($p=0,017$). Nenhum incluído no GC apresentou choro prévio à lancetagem de calcâneo.

Tabela 16 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro prévio ao procedimento doloroso, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Choro	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	37	88,10	45	100	82	94,25	0,017
Presente	5	11,90	0	0	5	5,75	
Total	42	100	45	100	87	100	

Com relação aos movimentos faciais, mensurados em porcentagem de tempo, foram aplicados testes para as três mímicas avaliadas no *PIPP*.

Os dados da Tabela 17 mostram a estatística descritiva referente à porcentagem de tempo que os RN apresentaram sobrancelhas salientes.

Tabela 17 – Estatística descritiva referente às porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sobrancelhas salientes pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Sobrancelhas salientes				
	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
T30					
GE (n=42)	60,20	34,53	73,33	0,00	100,00
GC (n=44)	31,37	31,62	21,67	0,00	96,67
T60					
GE (n=42)	44,13	39,79	31,67	0,00	100,00
GC (n=45)	21,49	32,55	3,33	0,00	96,67
T90					
GE (n=42)	32,62	35,40	10,00	0,00	100,00
GC (n=43)	13,49	25,54	3,33	0,00	100,00
T120					
GE (n=42)	28,08	35,02	10,00	0,00	100,00
GC (n=44)	13,79	25,15	3,33	0,00	100,00
T150					
GE (n=40)	35,92	37,66	16,67	0,00	100,00
GC (n=41)	11,54	24,20	0,00	0,00	86,67
T180					
GE (n=39)	35,37	39,21	23,33	0,00	100,00
GC (n=40)	9,19	19,25	0,00	0,00	100,00

Para a variável sobrancelhas salientes, não se verificou interação entre o grupo de intervenção e o tempo ($F=1,10$, $p=0,360$); entretanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à intervenção, independente do tempo ($F=18,87$, $p<0,001$), assim como se observou diferença nos grupos ao longo do tempo, independente da intervenção administrada ($F=16,01$, $p<0,001$) (Figura 3).

Figura 3 – Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sobrancelhas salientes pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

A comparação entre o número de neonatos que não apresentou sobrancelhas salientes no período pós-procedimento foi realizada. Exceto pelo T30 ($p=0,075$), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos a favor da glicose, com relação aos que não apresentaram

sobrancelhas salientes (T60: $p=0,020$, T90: $p=0,001$, T120: $p=0,008$, T150: $p<0,001$ e T180: $p=0,036$), conforme os dados da Tabela 18.

Tabela 18 – Frequência de não ocorrência de sobrancelhas salientes no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Não ocorrência de sobrancelhas salientes											
	T30		T60		T90		T120		T150		T180	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GE	3	7,1	8	19,0	11	26,2	31	73,8	10	25,0	15	38,5
GC	9	20,5	19	42,2	26	60,5	19	43,2	26	63,4	23	57,5

Os dados da Tabela 19 mostram a estatística descritiva referente à porcentagem de tempo que os RN avaliados apresentaram olhos espremidos, após a lancetagem de calcâneo.

Tabela 19 – Estatística descritiva referente às porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de olhos espremidos pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Olhos espremidos				
	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
T30					
GE (n=42)	31,07	31,37	25,83	0,00	93,33
GC (n=45)	13,26	23,90	0,00	0,00	96,67
T60					
GE (n=42)	15,40	22,18	3,33	0,00	93,33
GC (n=45)	8,08	16,35	0,00	0,00	66,67
T90					
GE (n=42)	4,05	11,81	0,00	0,00	63,33
GC (n=43)	3,26	14,85	0,00	0,00	86,67
T120					
GE (n=42)	4,97	11,68	0,00	0,00	60,00
GC (n=44)	5,00	14,85	0,00	0,00	76,67
T150					
GE (n=40)	8,25	16,50	0,00	0,00	66,67
GC (n=41)	3,74	12,96	0,00	0,00	76,67
T180					
GE (n=40)	7,92	19,26	0,00	0,00	83,33
GC (n=41)	2,87	9,96	0,00	0,00	60,00

Observou-se interação entre a intervenção e o tempo ao se avaliar a ocorrência de olhos espremidos ($F=4,45$, $p=0,001$), evidenciada pela Figura 4.

Figura 4 – Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de olhos espremidos pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Para o GE, constatou-se diferença estatisticamente significativa na ocorrência de olhos espremidos comparando-se o T30 aos demais intervalos de avaliação ($p=0,0014$ para T60 e $p<0,001$ para as demais mensurações). Com relação ao GC, houve diferença estatisticamente significativa comparando-se os valores do T30 aos observados nos tempos T90 ($p=0,0155$), T150 ($p=0,0261$) e T180 ($p=0,0122$). Não houve diferença estatística entre T30 segundos e os tempos T60 e T120 ($p=0,4030$ e $p=0,0626$, respectivamente).

A seguir, os dados da Tabela 20 referem-se aos neonatos que não apresentaram olhos espremidos no período pós-procedimento. Observou-se menor número dos que não apresentaram essa mímica facial no grupo que

recebeu glicose 25%, nos períodos T30 e T60 ($p=0,032$ e $p=0,044$, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos demais intervalos, T90 a T180 ($p=0,366$, $p=0,195$, $p=0,117$, $p=0,749$, respectivamente).

Tabela 20 – Frequência de não ocorrência de olhos espremidos no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Não ocorrência de olhos espremidos											
	T30		T60		T90		T120		T150		T180	
GE	12	28,6	19	45,2	33	78,6	25	59,5	26	65,0	29	72,5
GC	23	51,1	30	66,6	37	86,0	32	72,7	32	78,0	31	75,6

Os dados da Tabela 21 apresentam a estatística descritiva referente à porcentagem de tempo que os RN mostraram sulco nasolabial pós-lancetagem.

Tabela 21 – Estatística descritiva referente às porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Sulco nasolabial				
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
T30					
GE (n=42)	43,83	33,27	43,21	0,00	96,67
GC (n=44)	18,74	24,65	10,00	0,00	96,67
T60					
GE (n=42)	29,84	34,05	16,67	0,00	100,00
GC (n=44)	10,00	18,13	0,00	0,00	66,67
T90					
GE (n=41)	13,98	21,81	0,00	0,00	76,67
GC (n=43)	7,13	18,15	0,00	0,00	90,00
T120					
GE (n=42)	12,05	26,41	0,00	0,00	100,00
GC (n=44)	8,56	18,86	0,00	0,00	76,67
T150					
GE (n=40)	15,58	25,33	0,00	0,00	83,33
GC (n=41)	9,67	18,41	0,00	0,00	86,67
T180					
GE (n=39)	10,54	23,29	0,00	0,00	100,00
GC (n=41)	6,67	16,98	0,00	0,00	100,00

Para a ocorrência de sulco nasolabial, houve interação entre grupos de intervenção e tempo ($F=5,45$, $p<0,001$) (Figura 5).

Figura 5 – Médias das porcentagens de tempo em segundos de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Os neonatos que receberam LMO apresentaram diferença estatisticamente significativa na ocorrência de sulco nasolabial, comparando-se o T30 aos demais períodos de observação ($p < 0,001$ para todos), exceto pela comparação entre os períodos T30 e T60 ($p = 0,1102$). No GC, observou-se diferença estatística significativa, comparando-se a ocorrência de sulco nasolabial nos primeiros 30 segundos pós-procedimento às mensurações T90 e T180 ($p = 0,0220$ e $p = 0,0175$, respectivamente). Não houve diferença estatística para as demais comparações ($p > 0,5$).

Com relação a não ocorrência de sulco nasolabial, observou-se diferença estatisticamente significativa ao se compararem os grupos no T60 e

T90 ($p=0,010$ e $p=0,028$, respectivamente). Para os demais intervalos, não houve diferença estatisticamente significativa com relação a não ocorrência de sulco nasolabial (T30: $p=0,064$; T120: $p=0,695$, T150: $p=0,604$, T180: $p=0,747$).

Tabela 22 – Frequência de não ocorrência de sulco nasolabial no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Ausência de sulco nasolabial											
	T30		T60		T90		T120		T150		T180	
GE	7	16,6	15	35,7	21	51,2	25	59,5	24	60,0	27	69,2
GC	15	34,1	28	63,6	32	74,4	28	63,6	25	61,0	27	65,8

Os dados da Tabela 23 apresentam a estatística descritiva referente à FC máxima pré e pós-lancetagem de calcâneo.

Tabela 23 – Estatística descritiva referente à FC máxima nos períodos pré e pós-procedimento e diferença entre os valores médios pós-procedimento em relação ao T-15, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Frequência cardíaca máxima					Diferença entre médias
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
T-15						
GE (n=32)	133,31	10,56	132,00	115,00	156,00	-
GC (n=40)	141,80	12,32	143,00	101,00	168,00	-
T30						
GE (n=26)	137,23	16,28	134,50	114,00	170,00	4,01
GC (n=33)	143,06	11,56	145,00	116,00	164,00	2,51
T60						
GE (n=24)	138,08	20,26	132,50	110,00	186,00	5,85
GC (n=35)	143,00	10,23	144,00	117,00	164,00	1,61
T90						
GE (n=31)	140,39	15,05	142,00	114,00	168,00	8,28
GC (n=38)	140,68	13,70	143,00	107,00	159,00	-1,85
T120						
GE (n=31)	140,03	23,00	137,00	110,00	233,00	13,90
GC (n=35)	141,06	11,79	141,00	111,00	160,00	-0,66
T150						
GE (n=31)	138,32	15,52	137,00	102,00	170,00	5,29
GC (n=40)	140,55	14,27	141,50	112,00	181,00	-0,23
T180						
GE (n=28)	142,14	23,11	138,50	100,00	226,00	4,55
GC (n=34)	141,00	11,79	142,00	109,00	162,00	0,42

Houve interação da FC em relação às intervenções e ao longo do tempo ($F=2,40$, $p=0,027$). Observou-se tendência de aumento dos valores de FC ao longo do tempo nos RN que receberam LMO e redução ou estabilização dos valores de FC nos que receberam glicose (Figura 6).

Figura 6 – Médias das FC máximas antes e após o procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Ao se analisar a FC nos diferentes grupos, não se observou diferença estatisticamente significativa ao se comparar os valores T-15 e pós-procedimento para o GE ($p=0,563$) e para o GC ($p=0,955$).

Os dados da Tabela 24 apresentam a estatística descritiva referente à SatO_2 mínima, avaliada nos períodos antes e após o procedimento doloroso.

Tabela 24 – Estatística descritiva referente à SatO₂ mínima nos períodos pré e pós-procedimento e diferença entre os valores médios pós-procedimento em relação ao T-15, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Saturação de oxigênio mínima					Diferença entre médias
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
T-15						
GE (n=40)	91,000	3,170	91,500	82,000	97,000	-
GC (n=43)	92,581	2,332	93,000	87,000	96,000	-
T30						
GE (n=42)	90,071	3,271	90,000	81,000	95,000	-1,029
GC (n=43)	91,837	2,845	92,000	85,000	96,000	-0,744
T60						
GE (n=41)	89,659	4,139	91,000	81,000	97,000	-1,441
GC (n=43)	91,698	2,940	93,000	84,000	96,000	-0,884
T90						
GE (n=42)	90,333	4,514	91,000	81,000	97,000	-0,767
GC (n=43)	92,651	2,419	93,000	87,000	97,000	-0,070
T120						
GE (n=41)	90,780	4,983	93,000	78,000	97,000	-0,320
GC (n=42)	92,476	2,597	93,000	86,000	96,000	-0,105
T150						
GE (n=40)	90,475	4,557	92,000	77,000	96,000	-0,625
GC (n=43)	92,186	3,111	93,000	84,000	96,000	-0,395
T180						
GE (n=41)	90,220	4,385	92,000	77,000	97,000	-0,880
GC (n=40)	91,975	3,000	92,500	84,000	97,000	-0,606

Não houve interação entre os grupos de intervenção e o tempo, ao se considerar SatO_2 ($F=0,34$, $p=0,918$), conforme os dados da Figura 7. Observou-se diferença estatisticamente significativa na SatO_2 em relação à intervenção, independente do tempo ($F=8,55$, $p=0,004$), e ao longo do tempo ($F=2,60$, $p=0,017$), independente da solução administrada.

Figura 7 – Médias das SatO_2 mínimas antes e após o procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Em ambos os grupos, a ocorrência da dor foi verificada considerando-se os escores ≤ 6 como ausência da dor ou dor mínima e escores ≥ 7 como dor moderada a intensa (Tabela 25). Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$), e a maioria (24 - 60,0%) dos neonatos que recebeu LMO apresentou escores de dor ≥ 7 .

Tabela 25 – Distribuição dos RN em relação aos escores da dor, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Escore <i>PIPP</i>	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
≤ 6	16	40,0	32	74,42	48	57,83	0,002
≥ 7	24	60,0	11	25,58	35	42,17	
Total	40	100	43	100	83	100	

Na análise por intenção de tratar a diferença na ocorrência da dor entre os RN que receberam LMO e glicose, permaneceu estatisticamente significativa ($p=0,003$), conforme os dados da Tabela 26.

Tabela 26 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência da dor, segundo grupos de alocação, na análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010

Escore <i>PIPP</i>	Grupos de alocação						Valor de <i>p</i>
	GE		GC		Total		
	N	%	N	%	N	%	
≤ 6	16	28,57	32	56,14	48	42,48	0,003
≥ 7	40	71,43	25	43,86	65	57,52	
Total	56	100	57	100	113	100	

Quanto aos escores da dor, os dados da Tabela 27 apresentam a estatística descritiva dos escores *PIPP* nos seis períodos avaliados, conforme os grupos de alocação.

Tabela 27 – Estatística descritiva referente aos escores da dor mensurados pela escala *PIPP* pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
T30					
GE (n=40)	7,542	3,605	8,000	1,000	14,000
GC (n=43)	4,547	3,170	4,000	0,000	12,000
T60					
GE (n=39)	6,286	4,092	4,000	0,000	14,000
GC (n=43)	3,601	3,018	2,000	0,000	11,000
T90					
GE (n=39)	4,795	2,769	4,000	1,000	11,000
GC (n=41)	2,760	2,581	2,000	0,000	14,000
T120					
GE (n=40)	4,742	3,105	4,000	1,000	15,000
GC (n=41)	3,093	2,802	3,000	0,000	14,000
T150					
GE (n=36)	5,501	3,550	4,000	0,000	13,000
GC (n=39)	3,034	2,782	2,000	0,000	15,000
T180					
GE (n=37)	4,721	3,484	4,000	0,000	12,000
GC (n=39)	2,872	2,535	3,000	0,000	15,000

Com relação aos escores da dor, após a lancetagem de calcâneo, não se observou interação entre os fatores intervenção e tempo ($F=1,02$, $p=0,310$), sendo possível inferir que o comportamento dos escores foi semelhante em relação aos grupos de intervenção ao longo do tempo (Figura 8). Houve diferença estatisticamente significativa em relação às médias do

PIPP ao se comparar grupos de intervenção, independente do tempo, ($F=18,08$, $p<0,001$) e em relação ao tempo, independente da intervenção administrada ($F=15,62$, $p<0,001$).

Figura 8 – Médias dos escores *PIPP*, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Os dados da Tabela 28 mostram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à ocorrência de choro, após a lancetagem de calcâneo ($p=0,001$). A maioria dos RN que recebeu LMO (33 - 78,57%), apresentou choro no período pós-procedimento, e a maioria dos que recebeu glicose (26 - 57,78%) não apresentou choro, após a lancetagem.

Tabela 28 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro, após o procedimento doloroso, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Choro	Grupos de alocação						Valor de <i>p</i>
	GE		GC		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	9	21,43	26	57,78	35	40,23	0,001
Presente	33	78,57	19	42,22	52	59,77	
Total	42	100	45	100	87	100	

Ao se considerar a análise por intenção de tratar e, portanto, incluindo-se os RN não avaliados por impossibilidade de obtenção de leite materno na análise, também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à ocorrência de choro ($p=0,001$), conforme os dados apresentados na Tabela 26.

Tabela 29 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de choro, após o procedimento doloroso, nos grupos de alocação, segundo análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010

Choro	Grupos de alocação						Valor de <i>p</i>
	GE		GC		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	9	16,07	26	45,61	35	30,97	0,001
Presente	47	83,93	31	54,39	78	69,03	
Total	56	100	57	100	113	100	

A porcentagem de tempo de choro, após a punção capilar em calcâneo foi calculada com base nos RN avaliados que apresentaram choro e, portanto, foram considerados 33 no GE e 19 no GC (Tabela 30). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,014$).

Tabela 30 – Estatística descritiva referente ao tempo total de choro (em porcentagem) no período pós-procedimento, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Grupos de alocação	Tempo de choro					Valor de p
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
GE (n=33)	32,02	29,02	25,56	1,67	98,89	0,014
GC (n=19)	14,53	19,98	5,00	1,67	70,56	

Observou-se correlação entre o estado comportamental no período de adaptação e os escores da dor nos primeiros 30 segundos pós-lancetagem ($p=0,019$), entre a ocorrência de choro pré e pós-procedimento e os escores da dor no T30 ($p<0,001$ para ambos) e entre a porcentagem de tempo de choro pós-lancetagem e os escores de dor no T30 ($p<0,001$). O nível de significância foi limítrofe ao se correlacionar a glicemia capilar e os escores *PIPP* no T30 ($p=0,052$).

Não houve correlação ou associação entre os escores *PIPP* aos 30 segundos pós-lancetagem e as seguintes variáveis: local de internação ($p=0,237$), tipo de parto ($p=0,272$), Apgar ao 5º minuto de vida ($p=0,730$), sexo ($p=0,519$), idade pós-natal ($p=0,162$), peso de nascimento ($p=0,293$),

peso na data do procedimento ($p=0,230$), incidência de choro no período de adaptação ($p=0,261$).

A maioria dos neonatos (79 - 89,77%) incluídos não apresentou nenhum tipo de evento adverso durante a coleta de dados (Tabela 31). Houve a ocorrência de eventos adversos em 5 (11,63%) RN que receberam LMO e em 4 (8,89%) que receberam glicose. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de eventos adversos nos grupos ($p=0,736$).

Tabela 31 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de eventos adversos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Evento adverso	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	38	88,37	41	91,11	79	89,77	0,736
Presente	5	11,63	4	8,89	9	10,23	
Total	43	100	45	100	88	100	

Ao se considerar a análise por intenção de tratar (Tabela 32), os grupos permaneceram homogêneos quanto à ocorrência de eventos adversos ($p=0,637$).

Tabela 32 – Distribuição dos RN em relação à ocorrência de eventos adversos nos grupos de alocação, segundo análise por intenção de tratar, São Paulo, 2010

Evento adverso	Grupos de alocação				Total		Valor de <i>p</i>
	GE		GC				
	N	%	N	%	N	%	
Ausente	38	88,37	41	91,11	79	89,77	0,637
Presente	18	32,14	16	28,07	34	30,09	
Total	56	100	57	100	113	100	

A queda na SatO₂ em 4 (44,44%) neonatos foi o evento adverso mais comum observado. Os demais incluíram náusea, regurgitação, vômito, engasgo e bradicardia, e todos foram resolvidos com estimulação tátil e reposicionamento do RN. Não foram necessárias a avaliação médica, oferta de oxigênio ou qualquer outro tipo de intervenção (Tabela 33).

Mas, um dos neonatos, entre os incluídos no GE, apresentou vômito antes da lancetagem de calcâneo. Por esse motivo, a filmagem foi interrompida, assim como a coleta de dados, que foi completada para os demais RN que apresentaram eventos adversos durante e/ou 30 segundos, após a oferta da solução.

Tabela 33 – Distribuição dos RN em relação ao tipo de eventos adversos, segundo grupos de alocação, São Paulo, 2010

Evento adverso	Grupos de alocação				Total	
	GE		GC			
	N	%	N	%	N	%
SatO ₂ <80%	2	40,0	2	50,0	4	44,44
Náusea, regurgitação e/ou vômito	2	40,0	1	25,0	3	33,34
SatO ₂ <80% e engasgo	1	20,0	0	-	1	11,11
FC<100bpm, satO ₂ <80% e engasgo	0	-	1	25,0	1	11,11
Total	5	100	4	100	9	100

Por fim, o teste da hipótese de não inferioridade da eficácia do LMO na redução dos escores da dor observados em RN pré-termo tardios submetidos à lancetagem de calcâneo em relação à glicose 25% foi inconclusivo. A diferença entre as médias dos escores da dor foi de 2,995 pontos, IC95% de 1,507 a 4,483. Uma vez que a margem de não inferioridade, estabelecida em 2 pontos, está contida no IC95%, o teste configura-se como inconclusivo.

Os dados da Figura 9 mostram, de forma esquemática, o teste de hipóteses de não inferioridade e sua interpretação, adaptado de Piaggio et al. (2006).

Figura 9 – Representação esquemática do teste de hipótese de não inferioridade, São Paulo, 2010

Discussão

6 DISCUSSÃO

Em 2001, Anand e *The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* publicaram o primeiro consenso sobre práticas baseadas em evidências científicas a fim de estabelecer algumas diretrizes de prevenção e tratamento da dor neonatal, bem como chamar a atenção para os efeitos deletérios resultantes da dor. Desde então, atualizações de protocolos com base em resultados de ECR, revisões sistemáticas e metanálises têm sido publicadas internacionalmente (American Academy of Pediatrics, Canadian Pain Society, 2006; Lago et al., 2009; Spence et al., 2010) com o objetivo de traduzir o conhecimento científico para a prática clínica e contribuir para o aprimoramento do controle da dor no RN.

A despeito das recomendações, constata-se nas unidades assistenciais que os neonatos continuam a ser submetidos a múltiplos procedimentos dolorosos e estressantes durante sua hospitalização, sem receber adequada analgesia (Simons et al., 2003; Carbajal et al., 2008). No período pós-natal, ocorre acentuada maturação funcional e estrutural nos circuitos sensoriais e motores do sistema nervoso central (Fitzgerald, Walker, 2009) e, por esse motivo, a população neonatal é considerada vulnerável à ocorrência da dor e suas consequências a curto e longo prazo. A incapacidade em comunicar-se verbalmente e a ausência de um padrão comportamental específico indicativo da dor tornam o RN dependente de métodos indiretos para mensuração e avaliação da dor.

No período neonatal, a dor é resultado, predominantemente, de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. A lancetagem de calcâneo é um

dos procedimentos mais realizados em unidades neonatais, tanto em RN a termo como pré-termo (Bueno, Silva, 2007; Carbajal et al., 2008; Campbell-Yeo et al., 2010).

Protocolos de assistência ao neonato pré-termo preconizam o controle de glicemia capilar nas primeiras 48 a 72 horas de vida, realizado por intermédio da punção de calcâneo. É um procedimento considerado simples, seguro e minimamente invasivo, entretanto, a estimulação dolorosa repetida e não tratada adequadamente pode ocasionar efeitos deletérios ao desenvolvimento neonatal.

Slater et al. (2006) verificaram efeitos corticais imediatos, como resultado da lancetagem de calcâneo em estudo que envolveu 18 RN com IG entre 25 e 45 semanas submetidos a 31 punções. Por intermédio de espectroscopia de infravermelho, os autores observaram aumento no fluxo sanguíneo e na concentração de hemoglobina no córtex somatossensorio contralateral, como resultado da punção. Mas, alterações corticais não foram observadas por estimulação mecânica (filamentos de von Frey). Assim, o estudo de Slater et al. (2006) demonstra que a resposta neonatal à lancetagem de calcâneo não é só reflexo medular ou do tronco cerebral, mas, resposta cortical à estimulação dolorosa.

Estudo longitudinal conduzido por Abdulkader et al. (2008) avaliou 13 RN pré-termo, com IG média de 32,8 semanas, em dois momentos distintos: entre os 2º e 3º dias de vida (T1) e entre 3 e 5 semanas de idade pós-natal (T2). Os neonatos foram submetidos, em média, a 2,5 e 3,5 lancetagens de calcâneo previamente às avaliações realizadas nos T1 e T2, respectivamente. As punções foram realizadas em apenas um dos

calcâneos. Pela avaliação do reflexo de retirada do membro por estimulação mecânica local (filamentos de von Frey), observou-se menor limiar da dor no calcâneo que recebeu as lancetagens, em comparação ao calcâneo não puncionado ($p=0,002$). Além disso, a movimentação corporal ($p=0,005$) e a mímica facial ($p=0,007$) foram desencadeadas por estimulações mecânicas menos intensas no calcâneo previamente puncionado. O mesmo padrão de resposta foi observado no T2 para limiar da dor ($p=0,003$), movimentação corporal ($p=0,003$) e mímica facial ($p=0,025$).

Adicionalmente, os mesmos autores (Abdulkader et al., 2008) conduziram estudo transversal que avaliou 124 lactentes, dos quais 61 nasceram prematuramente. Os lactentes nascidos a termo foram submetidos a apenas uma lancetagem de calcâneo, para coleta de *screening* neonatal, e os pré-termo receberam, em média, oito punções de calcâneo durante sua hospitalização. Avaliações entre 0 e 20 semanas, 21 e 37 semanas e 38 e 52 semanas de idade pós-natal foram realizadas. Os neonatos pré-termo mostraram limiares da dor menores que os RN a termo, durante todo o primeiro ano de vida ($p=0,001$, $p<0,001$ e $p<0,001$, respectivamente); os movimentos corporais também foram desencadeados por estimulação mecânica menos intensa ($p<0,001$, $p<0,001$ e $p<0,009$, respectivamente).

Estes estudos evidenciam a necessidade de se prover adequada analgesia para neonatos submetidos a punções de calcâneo, especialmente, no caso de punções repetidas. Abolir completamente a ocorrência da dor no período neonatal não parece uma tarefa exequível, entretanto ações minimizadoras do número de episódios dolorosos e da intensidade da dor

são passíveis de implementação na prática clínica (American Academy of Pediatrics, Canadian Pain Society, 2006).

A literatura é farta em publicações sobre estratégias para alívio da dor no RN, em especial, a dor aguda resultante de procedimentos invasivos pequenos e isolados, como é o caso da lancetagem de calcâneo. As ofertas de leite materno e de glicose, como métodos de redução dos escores da dor em neonatos pré-termo tardios, foram as intervenções avaliadas para o presente estudo.

O cálculo amostral inicial e a estimativa de perdas indicaram a necessidade de inclusão de 88 RN, entretanto 113 neonatos foram randomizados. A inclusão do número de neonatos além do tamanho amostral previsto deu-se em função das dificuldades enfrentadas na obtenção de volume suficiente de LMO ao longo da coleta de dados. Tais dificuldades superaram as estimativas iniciais da perda de dados e atingiram 22%, visto que não foi possível extrair leite materno em quantidade suficiente de 25 mães.

Obstáculos relacionados à obtenção de LMO também foram relatados por Blass e Miller (2001) em ECR que avaliou neonatos a termo, com 2 dias de vida, submetidos à lancetagem de calcâneo. Estes foram randomizados para receber água esterilizada, colostro ou sacarose oferecidos por seringa e associados à sucção. O leite materno foi ordenhado no dia anterior à coleta de dados e mantido em refrigerador. A dificuldade em se obter o volume suficiente (2mL) de colostro levou os autores a utilizarem duas listas de randomização, para dar continuidade à coleta de dados. Uma delas destinava-se aos filhos de mães com colostro suficiente, e os neonatos foram

randomizados para receber leite por seringa ou associado à sucção. Para as mães sem produção ou com colostro insuficiente, os neonatos foram randomizados nos grupos água e sacarose. Das 35 mulheres abordadas, 15 apresentaram colostro em volume suficiente, o que representou perda de 43%. O percentual representa, aproximadamente, o dobro do encontrado no presente estudo.

Adaptações para viabilizar a coleta de dados, sobretudo na randomização, como descrito no estudo publicado por Blass e Miller (2001), implicariam prejuízos ao rigor metodológico do presente estudo, resultando em viés de seleção, sigilo de alocação e mascaramento das intervenções investigadas. Optou-se, portanto, por randomizar todos os neonatos elegíveis, logo após o contato inicial com as mães e sua anuência em participar do estudo com a assinatura do TCLE. Na maior parte das vezes, a abordagem inicial das mães ocorreu nas primeiras 12 horas de vida dos neonatos. As mães com produção insuficiente de leite nesse período foram reavaliadas por ocasião das coletas subsequentes de glicemia capilar dos RN, entre as 24^a e 72^a horas de vida.

Neonatos randomizados, cujas mães apresentaram volume inferior a 2mL de LMO, foram igualmente distribuídos entre os grupos de alocação ($p=0,824$) e tiveram seus dados demográficos analisados. Dados relacionados ao escore da dor, choro pós-procedimento e ocorrência de eventos adversos foram analisados, segundo o método de intenção de tratar, conforme descrito nos Resultados.

O período estabelecido para a coleta de dados, as primeiras 72 horas de vida do RN, pode ser uma das explicações para a dificuldade na extração

do leite na quantidade necessária. Sabe-se que a descida do leite (apojadura) intensifica-se entre as 48^a e 72^a horas de pós-parto, fator que pode ter sido determinante para a dificuldade de obtenção do LMO. Em consonância com o protocolo institucional que estabelece controle glicêmico nas primeiras 48 horas de vida dos neonatos pré-termo^(*), a maioria (85,84%) dos incluídos no estudo estava entre as 12^a e 48^a horas de vida.

Os estudos de Örs et al. (1999) e Ozdogan et al. (2010) incluíram neonatos nas primeiras 48 horas de vida e não relataram dificuldades na obtenção de leite materno. Amostras de leite humano, obtidas de bancos de leite, seriam alternativas à dificuldade de obter LMO nas primeiras 72 horas do pós-parto. Contudo, não foram encontradas evidências a respeito dos efeitos das amostras processadas de leite humano na reatividade de RN frente à estimulação dolorosa.

Os grupos de alocação foram homogêneos quanto ao tipo de alimentação previamente recebida pelo neonato ($p=0,938$). Os estratos foram estabelecidos, sobretudo, para se evitar possível fator de confundimento relacionado ao aleitamento materno. Os efeitos da amamentação na redução dos escores da dor, bem como na diminuição de manifestações comportamentais e fisiológicas foram demonstrados por revisão sistemática publicada por Shah, Aliwalas e Shah (2006). Embora tais efeitos sejam observados somente se a estimulação dolorosa for realizada durante a amamentação, não há evidências que apontem para efeito analgésico prolongado ou residual do aleitamento materno.

*Prado P, Monteiro R. Abordagem terapêutica da hipoglicemia neonatal: protocolo institucional. São Paulo: BAM-ICrFMUSP; 2009.

Adicionalmente, optou-se por estabelecer intervalo mínimo entre a coleta de dados e a última mamada dos neonatos, em consonância com publicações prévias (Örs et al., 1999; Blass, Miller, 2001; Uyan et al., 2005) para se diferenciar os possíveis efeitos analgésicos imediatos do LMO de efeitos calmantes e/ou analgésicos relacionados à saciedade e liberação hormonal pós-prandial. Os grupos foram homogêneos com relação ao intervalo entre a coleta de dados e a última mamada ($p=0,977$), sendo o intervalo médio de 2,2 horas para ambos os grupos de alocação.

No presente estudo, a maioria dos neonatos incluídos estava internada em unidades de baixa e média complexidade de assistência, o que caracteriza o atendimento ao RN pré-termo tardio. Destaca-se ainda que os diagnósticos médicos registrados constituíram-se predominantemente, de patologias benignas e autolimitadas, comumente observadas no RN pré-termo, como DRP, hipoglicemia e icterícia.

Alguns estudos objetivaram avaliar a relação entre o quadro clínico e as respostas do RN frente a episódio doloroso, como descrito a seguir.

Stevens, Johnston e Horton (1993) publicaram estudo descritivo no qual avaliaram 40 neonatos pré-termo, com IG de nascimento entre 32 e 34 semanas, submetidos à punção capilar. O *Physiological Stability Index (PSI)* modificado (Gerogieff, Mills, Bhatt, 1989) foi o instrumento utilizado para avaliação do estado clínico dos RN. Respostas comportamentais e fisiológicas resultantes da dor foram avaliadas e os autores não encontraram influência significativa do estado clínico sobre FC, SatO_2 e mímica facial.

Stevens, Johnston e Horton (1994) avaliaram 124 neonatos com IG de nascimento entre 32 e 34 semanas submetidos à lancetagem de calcâneo.

Os resultados não apontaram significância estatística ao correlacionar o quadro clínico, avaliado pelo *PSI*, à mímica facial. Contudo, os autores sugerem que neonatos enfermos são capazes de expressar dor por intermédio da mímica facial, mas apresentam capacidade limitada de sustentação da movimentação.

Por outro lado, Evans et al. (2005) observaram influência da gravidade clínica de neonatos nos escores médios de *PIPP* em estudo longitudinal; 81 pré-termo foram avaliados e divididos em quatro grupos, de acordo com a IG ao nascimento: < 28 semanas, 28 a 30 semanas, entre 31 e 33 semanas e de 34 a 36 semanas. As avaliações ocorreram diariamente na 1ª semana de internação e semanalmente, nas semanas subsequentes. Foram avaliadas 344 lancetagens de calcâneo e os resultados indicaram que quanto maior o comprometimento clínico do neonato, segundo o *Neonatal Intervention Therapeutic Scoring System (NTISS)* (Gray et al., 1992), menores foram os escores da dor obtidos.

Em estudo transversal envolvendo 72 neonatos pré-termo, com IG entre 27 e 40 semanas no momento da coleta de dados e submetidos à punção capilar, Badr et al. (2010) encontraram correlação entre a gravidade clínica, avaliada pelo *Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAP-II)* (Richardson et al., 2001) e os escores *PIPP*. Contudo, o quadro clínico não foi considerado como fator preditor de ocorrência da dor.

De modo geral, observa-se que neonatos a termo e saudáveis apresentam manifestações, comportamentais e fisiológicas vigorosas, como resultado de estimulação dolorosa. Entretanto, RN pré-termo e/ou enfermos

demonstram alterações sutis nos indicadores da dor em resposta à estimulação dolorosa.

São exemplos de instrumentos de avaliação da gravidade clínica e risco de mortalidade de neonatos o *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB e CRIB-II) (The International Neonatal Network, 1993; Parry et al., 2003), o SNAP e o SNAP-II (Richardson et al., 1993; Richardson et al., 2001) e o NTISS (Gray et al., 1992). Cabe ressaltar que essas avaliações são úteis, especificamente, para neonatos gravemente enfermos, população não avaliada no presente estudo. Justifica-se, portanto, a não inclusão dessa variável para a caracterização dos RN no presente estudo.

A influência do número de procedimentos dolorosos experienciados sobre as respostas do neonato à dor também é uma questão explorada em alguns estudos, embora os achados sejam controversos.

Johnston e Stevens (1996) observaram as respostas comportamentais e fisiológicas dos neonatos pré-termo submetidos à lancetagem de calcâneo, divididos em dois grupos: pré-termo nascidos com IG média de 27,3 semanas, observados entre 32 e 32 6/7 semanas de IG corrigida, e pré-termo nascidos com IG média de 32,3 semanas, observados no 4º dia de vida. O resultado mostrou não haver correlação entre o número de procedimentos dolorosos previamente realizados com alterações na FC e SatO₂; entretanto as respostas comportamentais como sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial foram menos evidentes naqueles submetidos a maior número de procedimentos prévios.

Resultados similares foram observados por Grunau et al. (2001) no que se refere à mímica facial. O estudo observacional avaliou 136 neonatos

com IG média de 28,1 semanas ao nascer e submetidos à lancetagem de calcâneo ao completar IG corrigida entre 32 e 32 6/7 semanas. Assim, quanto maior o número de experiências dolorosas prévias, mais sutil a mímica facial, avaliada pela *NFCS*, dos RN submetidos à punção capilar. Adicionalmente, os autores verificaram que o elevado número de procedimentos prévios resultou em resposta autonômica menos evidente, mensurada pela variabilidade da FC dos neonatos estudados.

Além de avaliar a gravidade clínica, o estudo de Evans et al. (2005) também investigou a influência de procedimentos prévios sobre os escores de dor em 81 RN pré-termo. Os resultados mostraram associação negativa entre o número total de procedimentos dolorosos prévios e os escores de *PIPP*, mensurados na lancetagem de calcâneo.

Este estudo limitou-se a avaliar neonatos pré-termo tardios ou seja, nascidos entre 34 e 36 semanas completas de gestação e com condição clínica semelhante. O estabelecimento do período pós-natal entre 12 e 72 horas de vida como critério de inclusão, certamente contribuiu para a menor variabilidade no número de procedimentos realizados em cada RN.

A quantidade de procedimentos dolorosos a que os neonatos foram submetidos previamente à coleta de dados, não foi avaliada em função de registro insuficiente nos prontuários médicos de informações sobre o tipo e a frequência dos procedimentos realizados, incluindo o número de tentativas e o material utilizado.

Sabidamente, todos os incluídos foram submetidos a duas punções intramusculares para administração de vacina contra hepatite B e vitamina K, procedimentos padrão realizados em todos os neonatos nas primeiras 12

horas de vida (Brasil, 2001; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2006). Além disso, cinco a seis punções capilares para aferição de glicemia capilar foram realizadas em RN com risco para o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal transitória, de acordo com o protocolo institucional^(*). Não há evidências que relacionem a frequência de estímulos dolorosos ao desenvolvimento de hipersensibilidade ou hiperalgesia local. Contudo, os resultados do estudo de Grunau et al. (2001) sugeriram que, a partir de 20 estimulações dolorosas, os RN passaram a responder de forma diferenciada.

Ao se comparar as características dos grupos de alocação, os resultados demonstraram homogeneidade entre o GE e o GC com relação às seguintes variáveis: tipo de parto ($p=0,364$), Apgar no 5º minuto de vida ($p=0,834$), sexo ($p=0,400$), IG ao nascimento ($p=0,228$) e corrigida ($p=0,272$), idade em horas no momento da coleta de dados ($p=0,478$), intervalo entre a coleta de dados e a última mamada ($p=0,977$), glicemia capilar ($p=0,782$), estado comportamental no período de adaptação ($p=0,528$), ocorrência de choro no período de adaptação ($p=0,513$) e tempo total de choro no período de adaptação ($p=0,544$).

Entretanto, observou-se diferença estatisticamente significativa comparando-se o peso de nascimento ($p=0,013$) e o peso na data do procedimento ($p=0,017$) entre os grupos de alocação. Clinicamente, a diferença entre as médias de peso nos grupos é pouco importante: 224,8g para o peso de nascimento e 210,8g para o peso na data do procedimento.

Não há evidências sobre a dose ideal de soluções adocicadas, de acordo com o peso corpóreo do neonato (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2010; Yamada et al., 2011). Não foram recuperados estudos avaliando a efetividade de soluções glicosadas ou de leite materno, de acordo com o peso, no controle da dor em RN submetidos à lancetagem de calcâneo. No entanto, estudos envolvendo a administração de sacarose, de acordo com o peso corpóreo dos neonatos, estão disponíveis na literatura.

Gaspardo et al. (2008) conduziram ECR com 33 neonatos pré-termo e de muito baixo peso ao nascer (<1.500g), que foram avaliados por 4 dias consecutivos. Os neonatos foram randomizados para receber água ou sacarose 25%, no volume de 0,5mL/kg, precedendo todos os procedimentos dolorosos realizados no período de estudo. As avaliações ocorreram uma vez ao dia, no momento de punção (capilar, venosa ou arterial) para coleta de sangue. Os neonatos que receberam sacarose, apresentaram menores escores da dor, avaliados pela *NFCS* e menor tempo de choro. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à FC. Os resultados apontam para a efetividade da sacarose na dose de 0,5mL/kg.

No estudo de McCullough et al. (2008), 20 neonatos pré-termo estáveis foram submetidos a 51 procedimentos de sondagem gástrica. Os RN receberam sacarose 24% ou água. O volume administrado variou de acordo com o peso: 2mL para neonatos com peso superior a 2.000g, 1,5mL para RN com peso entre 1.500 e 2.000g, e 0,5mL para neonatos com menos de 1.500g. Os resultados indicaram menores escores da dor, avaliados pela *NFCS* e alteração de FC mais sutil nos neonatos que receberam sacarose.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a choro e SatO₂. As doses administradas foram consideradas suficientes.

Grabska et al. (2005) incluíram 32 neonatos pré-termo submetidos à avaliação oftalmológica em ECR para verificar a eficácia analgésica de sacarose 24% e água. Os volumes oferecidos foram: 2mL para RN com peso superior a 2.000g, 1,5mL para RN pesando entre 1.500 e 2.000g, 1mL para aqueles com peso de 1.000 a 1.500g e 0,5mL para os com peso inferior a 1.000g. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a escores da dor (*PIPP*), indicadores fisiológicos e choro.

Nas publicações descritas, as doses administradas variaram 0,5 a 2mL de solução de sacarose 24% a 25% e neonatos com peso superior a 2.000g receberam 2mL da solução. No presente estudo, as médias e medianas dos pesos de nascimento e na data do procedimento, para ambos os grupos de alocação, foram superiores a 2.000g. Portanto, a dose de glicose administrada pode ser considerada suficiente, apesar da diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos.

É importante ressaltar que não foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores médios de glicemia capilar em ambos os grupos ($p=0,782$). A hiperglicemia é um dos possíveis eventos adversos resultantes do uso de soluções adocicadas no período neonatal (Anand, The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain, 2001). Entretanto, os resultados do presente estudo corroboram as publicações prévias (Bucher et al., 1995; Gormally et al., 2001; Johnston et al., 2002; Stevens et al., 2005; Taddio et al., 2008), nas quais neonatos pré-termo e a

termo receberam doses únicas ou repetidas de sacarose ou água e não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à glicemia capilar.

A ocorrência de hiperglicemia, como resultado da administração do leite materno não é uma preocupação e, por esse motivo, estudos relacionados ao LMO não abordam essa questão.

Também merece destaque o nível próximo de significância estatística obtido ao se correlacionar os valores de glicemia capilar e os escores *PIPP* nos primeiros 30 segundos pós-lancetagem ($p=0,052$). Infere-se que houve uma tendência na ocorrência de maiores escores da dor em neonatos com níveis diminutos de glicemia capilar ($r=-0,215$). Manifestações clínicas como hipotonia, letargia e estupor são amplamente descritas na literatura, como resultado da hipoglicemia no período neonatal. Tais manifestações podem interferir no estado de consciência do RN, especialmente, na categorização “acordado” e “sono” pré-procedimento e, portanto, minimizar alterações de comportamento frente a episódios dolorosos. Tal interferência acarretaria, possivelmente, aumento da pontuação do *PIPP* quanto ao estado comportamental pré-procedimento. Por outro lado, as reservas energéticas diminuídas restringem a movimentação corporal do neonato, o que possivelmente reduziria sua reatividade, após a lancetagem, especialmente, em relação à mímica facial e choro.

O desenho do presente do estudo e o cálculo amostral não permitem análise aprofundada e precisão sobre a correlação entre os níveis de glicemia capilar e os escores da dor. Sugere-se, assim, estudo específico para melhor investigar essa possível correlação.

O estado comportamental prévio ao procedimento doloroso é considerado como variável que afeta diretamente as respostas comportamentais do RN a termo e pré-termo, frente ao estímulo doloroso (Grunau, Craig, 1987; Fitzgerald, Millard, McIntosh, 1989). Neonatos acordados apresentam movimentos faciais mais acentuados em resposta a procedimentos dolorosos, quando comparados a RN em estado de sono quieto ou ativo (Grunau, Craig, 1987; Stevens, Johnston, Horton, 1994). Por esse motivo, escalas de avaliação da dor neonatal como a *PIPP* (Stevens et al., 1996; Gibbins et al., 2010) e, mais recentemente, a *Behavioral Indicators of Infant Pain (BIPP)* (Holsti, Grunau, 2007; Holsti et al., 2008) consideram o estado comportamental, como um dos indicadores na ocorrência da dor.

No presente estudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os estados “acordado” e “sono” nos neonatos que receberam LMO e glicose 25% ($p=0,490$), no período T-15.

O GE apresentou maior ocorrência de choro no mesmo período ($p=0,017$). Os estudos avaliam, predominantemente, a ocorrência de choro durante e após a lancetagem de calcâneo e são escassos os dados sobre ocorrência de choro pré-procedimento. Alguns autores decidem pela exclusão de neonatos que apresentam choro no período que antecede o procedimento doloroso (Grunau, Craig, 1987; Skogsdal, Eriksson, Schollin, 1997; Örs et al., 1999; Isik et al., 2000).

Contudo, optou-se por manter os neonatos que apresentaram choro no T-15. Neste estudo, a avaliação da dor foi realizada, utilizando-se instrumento que considera o estado comportamental, como variável que influencia nos escores da dor. Portanto, todos os neonatos que apresentaram choro prévio

foram considerados como “acordados ativos” e receberam pontuação correspondente.

O escore da dor mensurado pelo *PIPP* foi considerado, como o desfecho principal deste estudo. Todavia, julgou-se útil e pertinente a análise de mímica facial, FC e SatO₂, de modo independente, por serem indicadores frequentemente utilizados, como desfechos principais em estudos envolvendo a avaliação da dor neonatal.

A mímica facial é amplamente utilizada como indicador da ocorrência da dor em neonatos pré-termo e termo, desde a publicação inicial da *NFCS*, em 1987. É considerada altamente específica e confiável para avaliação da dor neonatal em variadas situações (Stevens et al., 2007). A análise da filmagem (que inclui a avaliação em tempo real, em câmera lenta e em repetições das imagens) ou avaliação em tempo real à beira do leito são métodos aceitos para codificação dos movimentos faciais do neonato (Grunau et al., 2007).

Para este estudo, a ocorrência de sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial foi mensurada em porcentagem de tempo nos neonatos incluídos, em função do método de pontuação desses indicadores na escala *PIPP*. Destaca-se ainda que a codificação foi realizada pela análise de imagens dos neonatos.

Grande parte das publicações traduz os resultados relacionados à mímica facial em escores de *NFCS*, e não em função do tempo (em segundos ou porcentagem) de ocorrência. Isso porque, ao se aplicar a *NFCS*, se considera ausência (0 ponto) ou presença (1 ponto) do movimento facial. Adicionalmente, a aplicação dos escores de *NFCS* varia de estudo

para estudo, já que selecionar alguns dos movimentos é uma alternativa à codificação das nove ações descritas no instrumento (Grunau et al., 2007).

Para ambos os grupos, foram observadas maiores porcentagens médias de tempo de sobrançelas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial no T30. A punção capilar é tecnicamente simples e breve; além disso, não foi necessário ordenhar o calcâneo para obtenção de amostra de sangue em nenhum dos procedimentos realizados neste estudo. Em todos os RN incluídos, os primeiros 30 segundos pós-punção foram suficientes para a realização da coleta de amostra de sangue e aplicação de curativo local. Os demais períodos não envolveram manipulação dos neonatos, o que possivelmente contribuiu para minimização da mímica facial ao longo do tempo.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alocação, independente do tempo, para a ocorrência de sobrançelas salientes ($p < 0,001$). No T30, destaca-se que os neonatos que receberam LMO apresentaram sobrançelas salientes por 60,20% do tempo, em média, e o grupo que recebeu glicose apresentou a movimentação facial durante 31,37% do tempo, em média. Ao longo de todos os períodos de avaliação (T30 a T180), os neonatos que receberam glicose 25% apresentaram sobrançelas salientes por menor porcentagem de tempo, em relação aos do GE.

No GE, os neonatos alocados apresentaram redução significativa da ocorrência de olhos espremidos ao longo do tempo, comparando-se o T30 (31,07%) a todos os demais períodos (T60: 15,40%; T90: 4,05%; T120: 4,97%; T150: 8,25%; T180: 7,92%). Não foi observada diferença

estatisticamente significativa, comparando-se a ocorrência de olhos espremidos no T30 (13,26%), T60 (8,08%) e T120 (5,00%) para aqueles que receberam glicose 25%. Embora os dados indiquem maior sustentação de ocorrência de olhos espremidos nos RN que receberam glicose, os valores médios observados no GC são menores aos obtidos no GE, em todos os intervalos de avaliação.

Com relação à ocorrência do sulco nasolabial, o grupo que recebeu LMO, apresentou sustentação da mímica nos períodos T30 e T60 (43,83% e 29,84%), com redução estatisticamente significativa ao longo do tempo (T90: 13,98%; T120: 12,05%; T150: 15,58%; T180: 10,54%). No GC, houve redução do sulco nasolabial somente comparando-se o período T30 (18,75%) aos períodos T90 (7,13%) e T180 (6,67%). Os dados indicam redução significativa da ocorrência do sulco nasolabial a partir dos 90 segundos pós-lancetagem no GE; e, no GC, observou-se tendência em estabilização da ocorrência do movimento facial específico ao longo do período de observação.

Assim como percebido na ocorrência de sobrancelhas salientes e olhos espremidos, os neonatos que receberam glicose 25%, apresentaram menores médias de porcentagem de tempo de ocorrência de sulco nasolabial pós-procedimento que aqueles que receberam leite materno, durante todo o período de avaliação.

Estudos envolvendo a administração de LMO e a avaliação de mímica facial, descrita em tempo total ou porcentagem de tempo de ocorrência, não foram encontrados. Ao se considerar escores de *NFCS*, há controvérsias

sobre a efetividade do leite humano no alívio da dor neonatal, ao compará-lo com água esterilizada e soluções adocicadas.

Com base na análise dos nove movimentos faciais da *NFCS*, Uyan et al. (2005), não observaram diferença estatisticamente significativa nos efeitos do leite anterior (obtido nos primeiros 2 a 3 minutos de ordenha), do leite posterior (obtido após o 3º minuto de ordenha) e de água esterilizada. O estudo incluiu 62 neonatos a termo e as soluções foram administradas com seringa, no volume de 1mL, 2 minutos, antes da lancetagem de calcâneo para coleta de *screening* neonatal. As avaliações ocorreram no momento da punção ($p=0,58$) e nos 3 minutos posteriores à punção ($p=0,55$, $p=0,58$ e $p=0,84$, respectivamente).

O conteúdo de lipídeos verificado no leite anterior foi de $25,8 \pm 11,4$ gramas por litro (g/L) e no leite posterior, $56,6 \pm 12,5$ g/L (Uyan et al., 2005). A hipótese de que a maior concentração de gordura no leite posterior contribuiria na redução da mímica facial de neonatos submetidos à lancetagem de calcâneo foi refutada pelos autores. Estes achados confirmaram os resultados previamente apresentados por Blass (1997), em estudo que demonstrou que a oferta de solução lipídica diluída, solução lipídica concentrada e solução lipídica associada à lactose, no volume de 1mL, não reduziu o choro de neonatos a termo durante a coleta de *screening* neonatal.

Questiona-se, assim, o componente lipídico no LMO como fator que contribui na redução da dor. Este estudo não considerou diferenças nas concentrações de componentes específicos no leite materno, entretanto ofereceu maior volume de leite a neonatos pré-termo tardios (2mL), em

relação ao volume oferecido (1mL) por Uyan et al. (2005) a neonatos a termo. Até o presente momento não há clareza sobre os possíveis mecanismos de ação, pelos quais o leite humano favorece no controle da dor neonatal, como descrito anteriormente.

A comparação dos efeitos de LMO e soluções adocicadas sobre a mímica facial de neonatos foi descrita em três publicações (Jatana, Dalal, Wilson, 2003; Blass, Miller, 2001; Ozdogan et al., 2010).

Jatana, Dalal e Wilson (2003) compararam os efeitos da glicose 10%, 25% e 50%, LMO e água esterilizada em 125 RN a termo submetidos à lancetagem de calcâneo, utilizando lancetador mecânico. As intervenções foram administradas oralmente com seringa, no volume de 1mL. Quatro movimentos faciais foram avaliados à beira do leito: sobrancelhas salientes, olhos espremidos, sulco nasolabial e boca aberta. Os autores descrevem redução estatisticamente significativa na mímica facial de todos os neonatos, exceto àqueles que receberam água. Os efeitos do LMO na redução dos escores de mímica facial foram comparáveis aos da glicose 10%, mas, inferiores aos das soluções 25% e 50%. Os autores não apresentaram médias ou medianas para os escores ou valores de p para comparações entre os grupos de alocação.

Ressalta-se que os efeitos de soluções glicosadas 10% são comparáveis aos obtidos com água esterilizada em relação ao controle da dor neonatal (Yamada et al., 2011), o que faz com que os dados descritos por Jatana, Dalal e Wilson (2003) mereçam ser avaliados com cautela e em conjunto com outros resultados. Apesar dos diferentes volumes de leite materno administrados a neonatos em distintas IG, os achados deste estudo

confirmam os resultados descritos por Jatana, Dalal e Wilson (2003), ao se considerar melhor efetividade da glicose 25% na redução da mímica facial neonatal em comparação com o LMO.

Maiores escores de *NFCS* resultantes de lancetagem de calcâneo foram descritos por Blass e Miller (2001) e Ozdogan et al. (2010), para neonatos a termo que receberam 2mL de LMO, comparados àqueles que receberam sacarose. Ambos estudos descrevem os efeitos do leite humano, como similares aos da água, em consonância com os achados de Uyan et al. (2005).

Leite materno, sacarose 12% e água esterilizada foram as intervenções estudadas por Blass e Miller (2001). Um total de 60 neonatos a termo foram alocados em seis grupos, para receber as soluções investigadas administradas por seringa ou em combinação com sucção. Os neonatos foram avaliados quanto à ocorrência de sobrancelhas salientes e olhos espremidos, e as diferenças observadas entre os grupos que receberam leite materno e água não atingiram significância estatística. Os efeitos da sacarose, oferecida por seringa ou associada à sucção, foram superiores aos efeitos do LMO e de água ($p<0,05$).

Por outro lado, Ozdogan et al. (2010) compararam os efeitos de LMO, sacarose 12,5% e água, em dose única (2 minutos antes da punção) e em doses repetidas (2 minutos antes da punção e imediatamente antes do procedimento), no volume de 2mL. Foram incluídos 142 neonatos a termo. Os escores de *NFCS* avaliados no 1º minuto pós-lancetagem indicaram diferença estatisticamente significativa para todos os grupos de intervenção ($p=0,006$). No 2º minuto, não houve diferença entre os grupos ($p=0,392$) e, no

3º minuto, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,032$). Aqueles que receberam sacarose (dose única ou repetida), apresentaram menores médias de *NFCS* nos 1º e 3º minutos. Os autores não apresentaram comparações diretas com relação aos escores de *NFCS* entre os grupos LMO e sacarose e entre LMO e água.

Com relação aos efeitos da glicose 25% sobre a mímica facial neonatal, Freire, Garcia e Lamy (2008) conduziram ECR no qual 95 neonatos pré-termo foram randomizados para receber 1mL de glicose 25%, contato pele a pele ou nenhuma intervenção. A solução de glicose foi administrada com seringa. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção ($p<0,0001$), sendo a glicose superior ao grupo controle. Os autores descrevem a ocorrência de sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial, conforme a pontuação da escala *PIPP*, que varia de 0 a 3. Para os três movimentos faciais, as médias de pontuação foram 1,48 ($\pm 0,92$), 1,06 ($\pm 0,81$) e 1 ($\pm 0,81$), respectivamente, o que corresponde à porcentagem de tempo de ocorrência entre 10% e 39%, conforme a escala.

Os valores de pontuação descritos por Freire, Garcia e Lamy (2008) corroboram os observados durante os primeiros 30 segundos, após a lancetagem, nos neonatos que receberam glicose 25% no presente estudo para os três movimentos faciais, sobrancelhas salientes, 31,37% ($\pm 31,62$), olhos espremidos, 13,26% ($\pm 23,90$) e sulco nasolabial, 18,74 ($\pm 24,65$).

Algumas peculiaridades relacionadas à metodologia e limitações observadas nos estudos que envolveram a análise de mímica facial (Blass, Miller, 2001; Jatana, Dalal, Wilson, 2003; Uyan et al., 2005; Freire, Garcia, Lamy, 2008; Ozdogan et al., 2010) merecem, observações.

Exceto pelo estudo de Freire, Garcia e Lamy (2008), todas as publicações envolveram neonatos a termo. Sabe-se que a IG influencia a expressão facial de neonatos (Johnston et al., 1993; Johnston, Stevens, 1996), e quanto menor a IG mais sutis e fugazes serão os movimentos faciais em resposta ao evento doloroso. Destaca-se, portanto, a necessidade de estudos específicos para essa população.

Diferentes intensidades de estimulação dolorosa foram experienciadas pelos neonatos incluídos no presente estudo e nas publicações descritas. A coleta de sangue para *screening* neonatal, avaliada nos estudos de Blass e Miller (2001), Uyan et al. (2005), Freire, Garcia e Lamy (2008) e Ozdogan et al. (2010), é um procedimento mais longo, pois requer maior volume de sangue em comparação com a glicemia capilar, objeto de investigação deste estudo. Além disso, a realização da manobra de ordenha do calcâneo para obtenção de amostra de sangue para o *screening* torna o procedimento mais doloroso (Johnston et al., 2003; Uyan et al., 2005).

Os métodos utilizados para a punção também merecem ser mencionados. Diferentes calibres de agulhas ocasionam dano tecidual local de extensão variável e causam, portanto, diferentes intensidades de estimulação dolorosa. Punções realizadas manualmente por variados profissionais também podem influenciar na reatividade neonatal ao procedimento. Finalmente, dados da literatura indicam que neonatos submetidos a punções com lancetadores mecânicos apresentaram alterações fisiológicas e comportamentais menos evidentes quando foram comparados com os que receberam punções realizadas manualmente (Harpin, Rutter, 1983; Paes et al., 1993). Diferente das punções manuais realizadas nos

estudos de Uyan et al. (2005) e Ozdogan et al. (2010), nesta pesquisa, foi utilizado lancetador mecânico, assim como na de Jatana, Dalal e Wilson (2003). Embora quatro assistentes da pesquisa tenham participado da coleta de dados, todas as punções foram utilizadas com lancetas de um mesmo calibre e introduzidas a uma profundidade padronizada pelo lancetador.

Com relação à codificação da mímica facial, houve diferença em relação ao número de movimentos faciais codificados nos estudos descritos e também quanto ao método utilizado. Um número mínimo de dois movimentos faciais foi empregado por Blass e Miller (2001) e máximo de nove, avaliados por Uyan et al. (2005) e Ozdogan et al. (2010).

O presente estudo, assim como a pesquisa de Freire, Garcia e Lamy (2008), utilizou os movimentos faciais considerados pelo *PIPP*, sobrancelhas salientes, olhos espremidos e sulco nasolabial. Todos os estudos filmaram os neonatos para avaliação posterior das imagens, exceto por Jatana, Dalal e Wilson (2003), que avaliaram a mímica facial à beira do leito.

O desfecho principal dos estudos de Blass e Miller (2001) e Uyan et al. (2005) foi o choro e, por esse motivo, o cálculo do tamanho amostral teve como base os valores relacionados a essa variável. A interpretação isolada dos resultados obtidos com base na análise da mímica facial merece ser analisada com cautela.

É importante mencionar ainda as dificuldades enfrentadas por Blass e Miller (2001) na obtenção de LMO, como descrito anteriormente. A coleta de dados dos RN que receberam leite foi estendida por 9 meses além do período de coleta de dados dos neonatos randomizados para receber água ou sacarose. O comprometimento da validade interna do estudo é possíveis

vieses de seleção e aferição são fatores relevantes na interpretação dos dados apresentados pelos autores.

A despeito das discrepâncias apontadas entre os estudos, a análise conjunta dos resultados foi consistente e demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa ao se comparar 2mL de LMO e água esterilizada em relação à ocorrência de mímica facial em neonatos a termo. A comparação entre leite humano e glicose 25% foi investigada em apenas um estudo (Jatana, Dalal, Wilson, 2003), e os resultados corroboram os achados do presente estudo, ao se observar redução estatisticamente significativa na mímica facial de neonatos que receberam glicose 25% em comparação àqueles que receberam LMO.

Ao se considerar os indicadores fisiológicos, valores máximos de FC e mínimos de SatO₂, foram mensurados 15 segundos antes da lancetagem e no decorrer de 3 minutos pós-procedimento (T30 a T180).

Medidas de FC são amplamente utilizadas em ECR como indicadores de reatividade neonatal à dor, visto que são objetivas e de fácil mensuração. O aumento de FC como resposta a estímulos dolorosos ou estressantes pode ser observado em neonatos pré-termo e a termo e refletem a ativação do sistema nervoso central, particularmente, do sistema nervoso simpático (Oberlander, Saul, 2002). Alterações de FC podem ser observadas, segundos após estimulação dolorosa e, por isso, são consideradas como medidas de avaliação imediata ou a curto prazo da ocorrência da dor e estresse (Stevens et al., 2007).

Estes indicadores merecem interpretação criteriosa, já que sofrem influências de inúmeros fatores, a exemplo do estado clínico do neonato, do

comprometimento neurológico, da utilização de ventilação pulmonar mecânica e de fármacos opioides, entre outros (Oberlander, Saul, 2002; Stevens et al., 2007).

As mensurações envolvem valores máximos de FC observados durante ou após o procedimento, diferença entre valores pós e pré-procedimentos, magnitude de aumento da FC em relação ao valor pré-procedimento, além de variabilidade da FC. Para este estudo, foram considerados os valores máximos observados pré e pós-lancetagem, conforme o método de pontuação do *PIPP*.

Faz-se necessário salientar a ocorrência da perda de valores máximos de FC. A movimentação dos membros dos neonatos, como resposta à estimulação dolorosa pode ser apontada como principal causa da perda de sinal e ausência de valores de FC pós-lancetagem.

Ao se avaliar a FC, observou-se interação em relação às intervenções e ao longo do tempo. No período pré-procedimento, os valores médios de FC foram de 133,31 bpm para os neonatos que receberam LMO e não se observou diferença estatisticamente entre os valores médios de FC pré- e pós-lancetagem ($p=0,563$). A máxima diferença entre as médias observadas foi de 13,90 bpm, considerando-se os valores obtidos no T120 e T-15. Aqueles que receberam glicose 25%, apresentaram FC média de 141,80 bpm pré-procedimento e não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias avaliadas, antes e após a punção ($p=0,955$), sendo a diferença entre médias máxima de 2,51 bpm, comparando-se T30 e T-15.

Assim, RN que receberam LMO e glicose 25% não mostraram aumento estatisticamente significativo na FC, como resultado do

procedimento doloroso, o que aponta para a efetividade das intervenções com relação a essa variável específica. Entretanto, o grupo que recebeu LMO, apresentou maior variação na diferença entre as médias de FC, comparando-se valores pós e pré-procedimentos.

Os achados deste estudo diferem dos resultados da metanálise conduzida por Shah, Aliwalas e Shah (2006) com relação à FC. Dados de quatro ECR foram analisados, totalizando 250 neonatos a termo (Örs et al., 1999; Bucher et al., 2000; Upadhyay et al., 2004; Uyan et al., 2005). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no aumento da FC de neonatos submetidos à punção capilar ou venosa e que receberam LMO e água esterilizada [DMP-4,22 (IC 95% -8,94, 0,5 bpm), $p=0,08$]. Observou-se elevada heterogeneidade entre os estudos ($I^2=78\%$) que pode ser explicada por diferenças metodológicas entre as publicações.

Nos estudos de Örs et al. (1999) e Uyan et al. (2005), os autores descrevem a mensuração da porcentagem de aumento da FC máxima pós-punção em relação aos valores observados pré-procedimento, com tempo de observação de 3 minutos. Upadhyay et al. (2004) verificaram os valores máximos de FC basal, imediatamente antes da punção venosa e após 1 e 3 minutos da punção. Por outro lado, Bucher et al. (2000) não descrevem com detalhes o procedimento adotado para avaliação do tempo transcorrido entre o valor máximo de FC observado pós-procedimento e o retorno da FC aos valores basais.

Neste estudo, os efeitos da glicose sobre a FC observados também diferem dos resultados de diversas metanálises envolvendo sacarose (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2010) e glicose (Yamada et al., 2011), nas quais

não se encontrou diferença estatisticamente significativa no aumento de FC, após lancetagem de calcâneo em neonatos que receberam soluções adocicadas comparados àqueles com água ou nenhuma intervenção.

Adicionalmente, Skogsdal, Eriksson e Schollin (1997) avaliaram 120 neonatos com IG média de 35,5 ($\pm 2,3$) semanas, e os grupos de alocação foram glicose 30%, glicose 10%, LMO (no volume de 1mL, oferecidos por seringa) e nenhuma intervenção. Ao se comparar o aumento da FC no momento da lancetagem de calcâneo, ao término da coleta de sangue e após 3 minutos em relação aos valores basais, menores elevações foram observadas naqueles que receberam glicose 30% em comparação aos demais grupos ($p < 0,05$). Os valores foram similares aos grupos LMO, glicose 10% e nenhuma intervenção.

Aumento significativo na FC pós-punção capilar foi descrito por Jatana, Dalal e Wilson (2003) para neonatos a termo que receberam 1mL de LMO, de glicose 10%, 25% ou 50% ou nenhuma intervenção (grupo controle). Observou-se diferença estatisticamente significativa no aumento de FC ao se comparar os cinco grupos de alocação, exceto entre os que receberam LMO e glicose 10% e entre glicose 25% e 50%.

Grande parte das publicações aponta para o aumento de FC como resultado de estimulação dolorosa em neonatos, a despeito da administração de leite ou soluções adocicadas. Contrariamente, os achados deste estudo indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores pré-punção e os observados ao longo de 3 minutos, após lancetagem. Possível explicação é o fato de que os neonatos próximos do termo apresentam alterações de FC sutis em resposta a procedimentos

invasivos, sobretudo em comparação a neonatos pré-termo (Oberlander, Saul, 2002).

É importante considerar os valores elevados de FC observados nos neonatos que receberam glicose em relação aos que receberam LMO, durante grande parte do período de mensuração. Os resultados assemelham-se aos descritos por Eriksson, Gradin e Scholin (1999). Os autores verificaram aumento significativo na FC de neonatos a termo submetidos a punções capilares e venosas e que receberam 1mL de glicose 30% em comparação a RN que não receberam qualquer tipo de intervenção ($p=0,0201$).

Os efeitos da glicose sobre a FC de neonatos a termo, independente da estimulação dolorosa, foram explorados por Gradin (2005). A oferta oral de 1 mL de glicose 30% ou água a 70 RN evidenciou FC significativamente mais elevada no grupo que recebeu glicose ($p=0,02$), mesmo após análise controlada para a FC basal ($p<0,001$). Possíveis explicações incluem (i) elevação no estado de alerta do neonato, causado pelo gosto adocicado, com consequente estimulação dos sistemas simpático e parassimpático e aumento da FC; (ii) aumento nos níveis séricos de dopamina e serotonina, como resultado da oferta de glicose, ocasionando elevação da FC (Gradin, 2005).

A mensuração de FC no período de adaptação dos neonatos, ou seja, prévio à oferta das soluções, melhor contribuiria na compreensão de maiores valores observados na FC dos RN que receberam glicose. Contudo, o estado comportamental, uma das variáveis que pode afetar os valores de FC, foi semelhante nos grupos de alocação durante o período de adaptação

($p=0,528$) e pré-lancetagem ($p=0,490$). Ressalta-se que, embora estatisticamente significativa, as diferenças entre os valores médios de FC observados no GE e GC, não são clinicamente importantes.

Os fatores que interferem na avaliação da FC são inúmeros, como o método empregado e o tipo de equipamento utilizado para aferição, os intervalos estabelecidos para avaliação da FC, a natureza do estímulo estressante ou doloroso empregado, a utilização de fármacos, entre outros (Oberlander, Saul, 2002). Tais fatores contribuem na divergência entre os resultados de diversos estudos e na dificuldade de se utilizar a FC como medida isolada de reatividade neonatal à dor.

A SatO_2 é um indicador fisiológico empregado com menor frequência. Variações desse parâmetro são comumente observadas em neonatos, especialmente, em pré-termo, em função da imaturidade pulmonar e suscetibilidade a afecções respiratórias.

Os dados deste estudo elucidaram diferença estatisticamente significativa nos valores de SatO_2 ao se comparar os grupos de intervenção ($p=0,004$) e ao longo do tempo ($p=0,017$). É possível observar, para ambos os grupos queda nos valores de SatO_2 no primeiro minuto pós-punção, com aparente recuperação no T90. Nos neonatos que receberam LMO, a máxima diferença entre as médias pós e pré-lancetagem foi de -1,441% no T60; para o grupo que recebeu glicose 25%, a diferença máxima foi de -0,884%, também no T60.

Ao se comparar os efeitos de 5mL de LMO e o mesmo volume de água sobre a dor resultante de punção venosa em RN a termo, Upadhyay et

al. (2004) encontraram diferença estatisticamente significativa na satO_2 entre os grupos ($p < 0,001$), diferença esta favorável ao LMO.

Resultados similares foram descritos por Jatana, Dalal e Wilson (2003) ao compararem os efeitos de 1 mL de LMO e água esterilizada sobre a SatO_2 de neonatos a termo submetidos à lancetagem de calcâneo. Os resultados indicaram ainda que não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar os efeitos de LMO e glicose 10% sobre a queda de SatO_2 .

A variação da SatO_2 , obtida a partir da diferença entre valores mínimos nos primeiros 30 segundos, após punção capilar e os valores prévios à punção, foi de 1,90% ($\pm 1,53$) para neonatos pré-termo que receberam 1 mL de glicose 25% no estudo de Freire, Garcia e Lamy (2008). Queda menos acentuada foi observada neste estudo aos 30 segundos pós-procedimento (-0,744%), o que pode ser explicado sobretudo pela diferença na IG dos neonatos incluídos em ambos os estudos.

Embora os valores mínimos de SatO_2 observados tenham atingido 77% para o GE e 84% para o GC, os valores médios evidenciam pouca significância clínica na SatO_2 dos neonatos incluídos no estudo. Não foi necessária a oferta de oxigênio suplementar para recuperação da SatO_2 .

No desfecho primário deste estudo, o escore *PIPP* foi avaliado ao longo de 3 minutos, após a lancetagem de calcâneo, em intervalos de 30 segundos. Salienta-se que perdas de valores dos escores ocorreram em função da ausência de dados referentes a dois ou mais indicadores que compõem a escala.

Observou-se diferença estatisticamente significativa nos escores da dor entre os grupos ($p < 0,001$), independente do tempo, e ao longo do tempo ($p < 0,001$), independente da intervenção administrada.

Para os neonatos que receberam leite materno, os escores médios da dor foram 7,452 e 6,286 nos períodos T30 e T60, respectivamente. Entre T90 e T180, as médias foram inferiores a 6. No grupo controle, todos os escores mensurados pós-procedimento foram inferiores a 6, sendo o escore médio máximo 4,547 pontos verificado 30 segundos pós-punção. Assim como observado na mímica facial, escores da dor mais elevados foram encontrados no T30, em ambos os grupos. Ao longo do tempo, a redução significativa pode ser explicada pela natureza do estímulo doloroso realizado.

Especialmente durante os primeiros 30 segundos pós-lancetagem, fase aguda do procedimento, escores $PIPP \leq 6$ são desejáveis, visto que indicam ausência da dor ou dor mínima e, por isso, confirmam a eficácia analgésica da intervenção. Observou-se significância estatística ao se comparar o número de neonatos com escores ≤ 6 nos grupos de intervenção, favorecendo a glicose 25% ($p = 0,002$), inclusive, na análise por intenção de tratar ($p = 0,003$).

Não foram recuperados estudos abordando os efeitos do LMO e que avaliaram a dor por intermédio do *PIPP*. Outros instrumentos foram aplicados por Bucher et al. (2000) e Upadhyay et al. (2004).

A oferta de LMO não foi efetiva na redução de escores de *NFCS* e do *Infant Body Coding System (IBCS)* (Craig et al., 1993) em estudo que envolveu 80 RN a termo (Bucher et al., 2000). Leite materno, adoçante (2,5g de ciclamato e 0,25g de sacarina), glicina (solução a 0,01%) e água foram

administrados com seringa, no volume de 1mL, 2 minutos antes da lancetagem manual de calcâneo para coleta de *screening* neonatal. Os neonatos foram filmados e não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos em relação aos escores de *NFCS* ($p=0,37$) e *IBCS* ($p=0,22$). A combinação de ambos os escores demonstrou resultados favoráveis ao grupo que recebeu adoçante ($p=0,036$). Os autores não apresentaram comparações diretas entre o LMO e as demais intervenções.

Resultados favoráveis ao leite materno comparado à água foram descritos por Upadhyay et al. (2004). Em ECR, 81 neonatos a termo receberam 5mL de LMO ou água esterilizada. Os RN foram submetidos à punção venosa, 2 minutos após o término da oferta das soluções, e um dos desfechos foi a combinação entre cinco indicadores da *NFCS* (sobrancelhas salientes, olhos espremidos, sulco nasolabial, boca aberta e tremor de queixo) e a movimentação dos membros. Menores escores médios foram observados no grupo que recebeu leite humano, comparado ao grupo controle, para os três momentos da avaliação: durante a punção venosa, após 1 minuto e após 3 minutos da punção ($p<0,01$, para todas as comparações).

Diferente do modo como o *PIPP* foi utilizado neste estudo, os instrumentos de mensuração da dor, *NFCS* e *IBCS*, sofreram adaptações ao serem aplicados por Bucher et al. (2000) e Upadhyay et al. (2004). O *NFCS* é uma escala de propriedades psicométricas robustas, amplamente utilizado em pesquisas e pode ser aplicado de modo integral ou parcial, quando só alguns dos movimentos faciais são selecionados para avaliação (Grunau et al., 2007). Entretanto, a combinação de instrumentos independentes, no caso

o *NFCS* e o *IBCS*, ou ainda o acréscimo indicador de modo indiscriminado, como ocorreu ao se adicionar a movimentação dos membros à avaliação dos movimentos faciais da *NFCS* pode prejudicar a validade e a confiabilidade individuais dos instrumentos e, assim, comprometer os resultados apresentados.

Os volumes de LMO investigados foram variados e os efeitos analgésicos favoráveis foram descritos somente, como resultado da oferta de 5 mL de leite. Elevadas concentrações séricas de CCK foram observadas em neonatos imediatamente, após a aleitamento materno, o que possivelmente se explica por estimulação vagal resultante da sucção (Uvnäs-Moberg, Marchini, Winberg, 1993). Possivelmente, esse é um dos mecanismos envolvidos nos efeitos analgésicos observados por Upadhyay et al. (2004), ainda que o leite materno tenha sido administrado por copo.

Os resultados deste estudo indicaram eficácia analgésica da solução glicosada e estão em consonância com a metanálise (Yamada et al., 2011) que combinou dados de dois ECR, envolvendo 124 neonatos submetidos à punção de calcâneo (Eriksson, Gradin, Schollin, 1999; Freire, Garcia, Lamy, 2008). Redução de 3,6 pontos nos escores *PIPP* foi observada ao se comparar 1mL de glicose 20% a 30% e nenhuma intervenção [DMP= -3.61 (IC95% -4.58, -2.63), $p<0.001$]. A moderada heterogeneidade entre os estudos ($I^2=54\%$) pode ser explicada por diferenças metodológicas e pelo fato de Eriksson, Gradin e Schollin (1999) terem avaliado neonatos a termo, Freire, Garcia e Lamy (2008) avaliaram pré-termo.

Outras publicações confirmam a redução de escores *PIPP*, como resultado da administração de glicose. Brovedani et al. (2007) investigaram

197 RN a termo submetidos à punção capilar em calcâneo para coleta de sangue para o *screening* neonatal. A solução glicosada 20% (2mL) foi uma das intervenções investigadas e as avaliações da dor foram realizadas à beira do leito por enfermeiros treinados. Os resultados indicaram escore *PIPP* médio de 4,3 ($\pm 3,4$) para o grupo que recebeu glicose nos primeiros 30 segundos pós-lancetagem. Apesar das diferenças metodológicas, em especial, na avaliação da mímica facial, os dados assemelham-se aos observados no presente estudo, no qual o escore médio de dor no T30 foi 4,5 ($\pm 3,2$) para o GC.

Resultados similares foram obtidos por Axelin et al. (2009) em ECR do tipo *crossover* que incluiu 22 pré-termo, com IG média de 28 semanas. Os neonatos foram filmados para avaliação da mímica facial. A administração de duas doses de 0,2mL de glicose 24% (a 1ª, 2 minutos antes da punção, a 2ª, imediatamente antes da lancetagem) resultou em escore *PIPP* médio de 4,85 ($\pm 1,73$). Este valor aproxima-se do escore médio verificado neste estudo, no T30, embora o volume de solução e a população estudada tenham sido diferentes.

Ressalta-se que os escores *PIPP* obtidos por ocasião da administração de glicose 24% foram inferiores aos observados com a utilização de oxicodona (0,05mg/kg), administrada 10 minutos, antes da lancetagem de calcâneo ($p \leq 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos oxicodona e água esterilizada ($p = 0,693$). No entanto, a escala *NIPS* também foi empregada para a avaliação da dor. Ao se considerar os escores *NIPS*, os efeitos da glicose 25% foram comparáveis à água esterilizada ($p = 0,072$). Os autores apontaram o *PIPP*, como mais sensível e capaz de

diferenciar a intensidade da dor resultante de diferentes tipos de estímulos dolorosos, em comparação com a *NIPS* (Axelin et al., 2009).

Contrariamente, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os escores *PIPP* de neonatos que receberam glicose 25%, mistura eutética de lidocaína e prilocaína (EMLA[®]) e água no estudo de Bonetto et al. (2008). Um total de 76 neonatos com IG de nascimento >36 semanas foi avaliado durante a lancetagem manual de calcâneo para coleta do *screening* neonatal. Os grupos de intervenção foram: 1mL de solução glicosada 25% por via oral associada à água esterilizada em gotas e creme placebo no local da punção; paracetamol gotas associado à água esterilizada por via oral e placebo no local da punção; EMLA[®] no local da punção associada à água esterilizada oral e em gotas; água esterilizada oral e em gotas e creme placebo no local da punção. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao escore *PIPP* avaliado à beira do leito. Para os neonatos que receberam glicose 25%, antes da punção, o escore médio foi 7,32 ($\pm 2,4$), valor elevado em comparação com as médias obtidas neste estudo.

Além de avaliar a dor resultante de punção capilar realizada manualmente e para a coleta de sangue para o *screening* neonatal, os autores consideraram o escore da dor mais elevado, observado em um período de 3 minutos pós-procedimento (Bonetto et al., 2008). Justificam-se, portanto, as diferenças nos escores da dor observados em relação ao presente estudo.

É necessário salientar que os resultados de ECR recentemente publicado questionam a efetividade da sacarose, como método eficaz na

redução da dor neonatal (Slater et al., 2010). Neonatos a termo, com até 8 dias de vida e submetidos à lancetagem de calcâneo foram incluídos. Dos 59 randomizados, os dados de 44 foram analisados: 20 receberam 1mL de sacarose 24% e 24, 1mL de água. Observou-se diferença estatisticamente significativa nos escores *PIPP* ($p=0,02$) entre os grupos de alocação. O padrão eletroencefalográfico dos neonatos também foi avaliado e não houve diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral específica para nocicepção ($p=0,46$) entre os grupos de alocação. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de alocação em relação à: alteração de FC, alteração de SatO_2 , tempo de latência para alteração da mímica facial, atividade do reflexo medular de retirada e tempo de latência para o reflexo medular de retirada.

Os resultados apresentados por Slater et al. (2010) chamam a atenção para o uso de medidas eletroencefalográficas na avaliação da dor neonatal. Entretanto, necessitam ser melhor explorados e confirmados ou refutados em pesquisas subsequentes.

Não foram localizadas pesquisas comparando os efeitos analgésicos de LMO e glicose e que utilizaram instrumentos específicos e validados para avaliação da dor neonatal, o que pode ser apontado como limitação deste estudo. Entretanto, os achados descritos corroboram os resultados de publicações relacionadas às intervenções, de modo individual, e os resultados de metanálise.

O choro é um indicador comportamental comumente mensurado em estudos envolvendo a avaliação da dor neonatal. Entretanto, aqueles submetidos à estimulação dolorosa podem não apresentar choro, assim

como situações não relacionadas à dor podem desencadear choro no RN (Grunau, Johnston, Craig, 1990).

Alguns estudos demonstraram características específicas do choro relacionado à estimulação dolorosa no neonato (Johnston, Strada, 1986; Grunau, Johnston, Craig, 1990), bem como diferenças em sua frequência fundamental em distintas IG (Johnston et al., 1993). Mas, diversos fatores podem influenciar na ocorrência do choro e em suas características, o que limita a utilização desse indicador de modo isolado para avaliação da dor.

Nos neonatos que receberam LMO, comparados aos incluídos no GC, observou-se maior ocorrência de choro ($p=0,001$). Considerando-se o GE, 33/42 (78,57%) apresentaram choro pós-lancetagem de calcâneo; na análise por intenção de tratar, 47/56 (83,95%) choraram.

A análise descritiva da porcentagem do tempo de choro no período pós-punção também evidencia a diferença entre os grupos de intervenção ($p=0,014$). A média de porcentagem de tempo de choro para os neonatos que receberam leite humano foi de 32,02% ($\pm 29,02$). Para o GC, os valores foram bastante diminutos, sendo a média 14,53% ($\pm 19,98$). Além disso, correlação positiva entre a porcentagem de tempo de choro e os escores da dor no T30 ($r=0,630$, $p<0,001$), o que corrobora os resultados apresentados por Johnston et al. (1999). Em ECR do tipo *crossover*, as características do choro de neonatos pré-termo foram avaliadas e a correlação positiva entre os escores *PIPP* e o tempo total de choro ($r=0,492$, $p<0,03$) foi observada.

Alguns estudos demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre a oferta de volumes entre 1 e 2 mL de LMO e água ou glicose 10% na redução do choro de neonatos submetidos à lancetagem de

calcâneo (Skogsdal, Eriksson e Schollin, 1997; Örs et al., 1999; Blass, Miller, 2001; Jatana, Dalal, Wilson, 2003).

A comparação entre LMO, água e sacarose 12,5%, em doses únicas e doses repetidas, também evidenciou não haver diferença estatisticamente significativa na redução do choro de neonatos a termo, mediante punção capilar (Ozdogan et al., 2010).

Contrariamente, Upadhyay et al. (2004) observaram redução na porcentagem de tempo de choro [61% (IC95% 30% a 85%)] e na duração média de choro [70,7 segundos (IC95% 36,6 a 104,9 segundos)] nos que receberam 5 mL de leite humano, comparados aos que receberam água esterilizada precedendo a punção venosa. O número de RN que choraram pós-procedimento foi menor no grupo LMO (6/40) em relação ao que recebeu água (8/41). Os autores não apresentaram valores de *p* para as análises.

Em ECR do tipo *crossover*, Storm e Fremming (2002) avaliaram 85 neonatos pré-termo estáveis com IG corrigida inferior a 37 semanas. Os RN foram divididos em quatro grupos e avaliados, mediante lancetagem de calcâneo. Em dois grupos, os neonatos foram avaliados 1 hora, após o término da última mamada e receberam de modo randomizado: 2mL de sacarose 15% e 2mL de água; 1mL de sacarose 25% e 1mL de água. No terceiro grupo, os RN foram randomizados para punção após 1 hora do início da mamada e para punção, após 1 hora do término da última mamada, sem receber nenhuma solução por via oral no momento da punção. No quarto grupo, a mamada foi iniciada 1 hora antes da punção e os RN receberam, de modo randomizado: 1mL de sacarose e 1mL de água. A dieta foi administrada por sonda gástrica em todas as ocasiões. Menor tempo de

choro foi observado para os neonatos, cuja mamada iniciou 1 hora antes da lancetagem ($p<0,05$), para os RN que receberam leite 1 hora antes da lancetagem e sacarose 25% ($p<0,05$) e para o grupo que recebeu sacarose 25% ($p<0,05$) em comparação às situações controle.

A liberação de CCK como resultado da sucção possivelmente explica os efeitos favoráveis ao leite materno na redução do choro, descritos no estudo de Upadhyay et al. (2004). Sabe-se que há aumento nos níveis séricos de CCK, após 30 a 60 minutos de ingesta em função da liberação hormonal pós-prandial (Uvnäs-Moberg, Marchini, Wibnerg, 1993). Assim, a redução do choro observada no estudo de Storm e Fremming (2002) parece se relacionar aos efeitos pós-prandiais.

Inúmeros estudos investigaram o uso de glicose sobre o choro de neonatos submetidos à estimulação dolorosa. Os resultados de dois ECR (Jatana, Dalal, Wilson, 2003; Ahn, Jang, Hur, 2006) totalizando 90 neonatos, foram combinados em uma metanálise (Yamada et al., 2011). A oferta de 1 a 2mL de glicose 50% reduziu significativamente a duração do choro de neonatos submetidos à punção capilar em comparação com os que receberam água [DMP -36,40 (IC95% -43,27 a -29,54), $p<0.001$]. Não se observou heterogeneidade entre os estudos ($I^2=0\%$). Adicionalmente, metanálises demonstraram que a administração de sacarose 20% a 50% comparada com água também diminui a duração do primeiro choro e do tempo total de choro de neonatos submetidos à lancetagem capilar (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2010).

É possível afirmar que os resultados obtidos neste estudo corroboram os apresentados em publicações que envolveram a administração de 1 a

2mL de LMO, assim como os resultados de metanálise relacionada à administração de glicose e sacarose.

Ao se considerar que o choro resulta em elevação metabólica de 13% em neonatos a termo e pré-termo (Rao et al., 1997), com consequente aumento do gasto energético é preciso minimizar essa manifestação, especialmente, no caso de RN pré-termo.

O presente estudo limitou-se a investigar a ocorrência de eventos adversos a curto prazo. Nove (9/88 - 10,23%) neonatos, dos quais cinco (5/43 - 11,63%) receberam leite materno e quatro (4/45 - 8,89%) receberam glicose, apresentaram eventos adversos que podem ser considerados como leves. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alocação ($p=0,736$), houve diferença aproximada de 20% na ocorrência de eventos adversos ao se analisar os dados na intenção de tratar (34/113 - 30,09%). Também não se observou diferença significativa entre os grupos ($p=0,637$).

Queda transitória de SatO_2 foi o evento mais notado, seguido por náusea, regurgitação e/ou vômito.

Todos os eventos ocorridos relacionam-se, predominantemente, à imaturidade na coordenação dos movimentos de sucção e deglutição dos neonatos. O volume administrado (2mL) e o curto intervalo de tempo estabelecido para ofertar a solução (30 a 90 segundos) podem ter contribuído para a ocorrência dos eventos adversos. Skogsdal, Eriksson e Schollin (1997) encontraram dificuldades em oferecer 2mL de solução de glicose e LMO para neonatos pré-termo (30 e 36 semanas completas) razão pela qual decidiram por ofertar menor volume, 1mL.

Não foi necessária intervenção médica ou de enfermagem em nenhuma das ocorrências, o que caracteriza os eventos como benignos e autolimitados. A estabilidade clínica e o baixo nível de complexidade dos neonatos incluídos no presente estudo também favoreceram a ocorrência de eventos pouco significativos.

A avaliação de eventos adversos em ECR que investigam a eficácia analgésica de glicose e leite, não é incomum, entretanto, o número de eventos adversos ocorridos é limitado, o que corrobora os resultados deste estudo.

A administração de glicose 30%, isolada ou combinada com sucção, resultou na ocorrência de 7/54 (12,96%) episódios de queda de SatO_2 em ECR do tipo *crossover* (Carbajal et al., 2002). Em cinco episódios, os neonatos receberam glicose acondicionada em seringa; em dois, glicose associada à sucção. A porcentagem de eventos descritos é similar à observada neste estudo, assim como a natureza dos eventos, descrita por Carbajal et al. (2002) como leve e transitória.

Queda de saturação e bradicardia foram observadas em 17/80 (21,25%) neonatos que receberam duas doses de 0,2mL de glicose 24% por seringa (Axelin et al., 2009). Um neonato necessitou de estimulação tátil e oxigênio suplementar. A porcentagem elevada de eventos adversos foi creditada à imaturidade dos neonatos incluídos, com IG média 28 semanas.

As revisões sistemáticas relacionadas à administração de sacarose (Stevens, Yamada, Ohlsson, 2010) e glicose (Yamada et al., 2011) confirmam a ocorrência de número diminuto de eventos adversos, benignos e autolimitados. Nenhum dos estudos relacionados ao LMO reportou à avaliação e ocorrência de eventos adversos.

Finalmente, os resultados do presente estudo são inconclusivos quanto à hipótese de não inferioridade da eficácia do leite materno nos escores da dor em relação à glicose 25%.

É importante salientar que esses resultados aplicam-se aos neonatos pré-termo tardios, que receberam doses únicas de 2mL de LMO ou glicose 25%, precedendo a punção capilar de calcâneo.

A solução glicosada 25%, considerada como controle, demonstrou eficácia analgésica na redução dos escores *PIPP*, da mímica facial e da porcentagem de tempo de choro ao longo de 3 minutos de observação pós-lancetagem de calcâneo.

Um denso corpo de evidências embasa o uso de soluções adocicadas, como método de controle da dor neonatal. Em função do elevado número de ensaios clínicos publicados e dos resultados de duas revisões sistemáticas favoráveis à administração de soluções adocicadas para alívio da dor neonatal, recomenda-se que essas soluções sejam consideradas como o “padrão ouro” em futuros ECR (Harrison et al., 2010).

A utilização em doses repetidas da glicose 25% merece ser melhor investigada em razão de fracas evidências relacionadas à sustentação da eficácia analgésica da glicose, após múltiplas doses e quanto à ocorrência de eventos adversos a longo prazo.

Neste estudo, os resultados pouco favoráveis ao LMO não devem ser tomados como definitivos. O leite materno é isento de custos e, certamente, não oferece riscos de desencadear eventos adversos a longo prazo. Futuros estudos são necessários, a fim de se elucidar o mecanismo de ação do LMO. A ausência de evidências quanto ao método ideal de utilização do leite materno no controle da dor neonatal reforça a necessidade de estudos adicionais.

A administração de doses repetidas de 2mL de LMO foi investigada em estudo realizado por Ozdogan et al. (2010). Neonatos a termo submetidos à lancetagem de calcâneo receberam doses fracionadas de leite, antes e durante a realização de procedimentos, especialmente, os de maior duração.

Estudos envolvendo a oferta de maior volume de leite humano também são escassos. As evidências relacionadas à liberação de CCK durante a sucção e no período pós-prandial (Uvnäs-Moberg, Marchini, Winberg, 1993) e os resultados favoráveis ao leite materno, oferecido em volumes elevados (Storm, Fremming, 2002; Upadhyay et al., 2004), sinalizam para possíveis efeitos analgésicos satisfatórios, resultantes da oferta de maiores volumes de LMO.

Merece destaque a associação entre o LMO e as intervenções reconhecidamente eficazes na redução da reatividade neonatal à dor. É possível que essa associação resulte em efeitos sinérgicos ou aditivos entre as intervenções. A combinação entre essas estratégias é de particular importância para neonatos impossibilitados de sugar em seio materno, seja por sua condição clínica ou por indisponibilidade materna.

A sucção não nutritiva mostra-se eficaz na redução dos escores da dor de neonatos a termo e pré-termo (Stevens et al., 1999; Carbajal et al., 1999; Gibbins et al., 2002).

Blass e Miller (2001) estudaram os efeitos da oferta de colostro, por seringa e associado à sucção. Apesar dos resultados não favoráveis ao leite materno, destaca-se o número diminuto de neonatos randomizados por grupo (60 neonatos incluídos no estudo, dez por grupo) e as dificuldades enfrentadas na obtenção do LMO, como limitações importantes do estudo.

Por sua fácil aplicabilidade na prática clínica, a associação entre LMO e sucção é uma intervenção que requer investigação mais aprofundada.

No controle da dor neonatal, o papel da mãe não foi devidamente explorado, e é apontado como limitação deste estudo. O aleitamento materno e a oferta de LMO, mediante procedimentos dolorosos, são medidas capazes de facilitar o estabelecimento da amamentação, de favorecer o vínculo entre mãe e filho, além de propiciar maior envolvimento materno na assistência hospitalar ao RN (Shah, Aliwalas, Shah, 2006).

O contato pele a pele entre o neonato e sua mãe é uma intervenção que oferece, minimamente, estimulação olfativa e tátil ao RN (Johnston et al., 2009). Na redução da dor neonatal, seu efeito foi objeto de estudo de inúmeros ECR (Warnock et al., 2010). Entretanto, não foram recuperados estudos que investigaram os efeitos do contato pele a pele associado à oferta oral de LMO, como medida de redução da reatividade neonatal frente à dor, o que beneficiaria neonatos com imaturidade ou dificuldade para sucção em seio materno.

Estudos com a participação dos pais em estratégias de alívio da dor neonatal, além do contato pele a pele, indicaram efeitos positivos, em especial, ao se empregar a contenção facilitada (Axelin, Salanterä, Lehtonen, 2006; Axelin et al., 2009) e da estimulação sensorial (Bellieni et al., 2007) na redução de escores da dor de neonatos a termo e pré-termo submetidos à lancetagem de calcâneo e aspiração traqueal.

Contrariamente, o efeito do posicionamento no colo materno foi comparável ao grupo controle nos escores da dor de RN a termo submetidos à punção venosa (Carbajal et al., 2003).

Assim, a associação do LMO a essas estratégias constitui-se na ampliação dos campos de investigação.

Merece comentário o emprego de leite humano, proveniente de bancos de leite e de leite artificial, como método de alívio da dor neonatal. Em consonância com o presente estudo, as publicações que envolveram a oferta de LMO descreveram o uso do leite materno homólogo (da própria mãe) dos RN incluídos nos estudos.

No estudo de Storm e Fremming (2002), os neonatos cuja alimentação iniciou-se 1 hora antes da lancetagem, associada ou não à sacarose 25%, apresentaram menor tempo de choro. A dieta oferecida incluiu preferencialmente leite ordenhado da própria mãe ou leite humano obtido de banco de leite. No caso de neonatos com peso inferior a 2.000g, o leite foi enriquecido. Os autores não fizeram distinção entre o tipo de leite oferecido e quanto à utilização de fortificantes, o que dificulta o estabelecimento de conclusões sobre a influência desses fatores nos escores da dor neonatal.

Com relação ao leite artificial, Blass (1997) investigou os efeitos de duas fórmulas lácteas comerciais. Os efeitos de uma delas (Similac[®], Laboratórios Abbott) foram semelhantes aos da sacarose 12% na redução do tempo de choro de neonatos a termo, submetidos à punção de calcâneo.

A importância de se explorar os efeitos de diferentes tipos de leite se fortalece, tendo em vista resultados de estudos que consideraram a influência da estimulação olfativa na reatividade neonatal frente à dor.

A comparação dos efeitos dos odores familiares e odor não familiar ao RN foi avaliada em ECR (Rattaz, Goubet, Bullinger, 2005). Os neonatos foram randomizados para receber, no momento da lancetagem de calcâneo: odor do LMO de sua própria mãe, odor de essência de baunilha (após familiarização prévia, em punções capilares previamente realizadas), odor essência de baunilha, sem familiarização e nenhum odor. Os resultados apontaram para redução no tempo de choro e na mímica facial nos grupos que receberam LMO e baunilha, com exposição prévia. A movimentação dos membros foi menos evidente nos neonatos estimulados com o odor do LMO, em comparação aos demais grupos.

Em ECR, Nishitani et al. (2009) avaliaram 48 neonatos a termo no 5º dia de vida submetidos à lancetagem de calcâneo. Os RN foram randomizados para receber um dos seguintes estímulos olfativos: odor do leite da própria mãe, odor do leite de outra mulher, odor de leite artificial. O grupo estimulado com o odor de suas próprias mães apresentou redução no tempo de choro, na mímica facial e na movimentação corporal, além de aumento menos acentuado nos níveis de cortisol salivar, em comparação com os demais grupos.

A despeito dos resultados inconclusivos com relação à hipótese estabelecida no presente estudo, a busca de estratégias analgésicas eficazes, seguras e facilmente aplicáveis na prática clínica é necessária e importante para a assistência à população neonatal.

Diversos fatores contribuíram para garantir as validades interna e externa deste estudo. O tamanho amostral, a randomização estratificada de acordo com a alimentação previamente recebida, bem como a inclusão dos dados de neonatos, cujas mães não apresentaram leite em quantidade suficiente na análise por intenção de tratar, são exemplos desses fatores. Destaca-se ainda a coleta de dados, de modo continuado e em curto período de tempo, na minimização dos vieses de seleção e aferição. O mascaramento da pesquisadora em relação às intervenções e o elevado grau de concordância entre os observadores também merecem ser apontados, como fatores que contribuíram para a minimização do viés de aferição.

O uso do instrumento de propriedades psicométricas amplamente estabelecidas, adequadamente traduzido para a língua portuguesa e específico à população investigada, também favoreceu os resultados encontrados, por minimizar o viés de aferição e facilitar a comparação dos resultados deste estudo com futuras pesquisas.

Algumas das limitações foram anteriormente descritas, como escassez de estudos envolvendo neonatos pré-termo e de publicações comparando diretamente o LMO e a glicose 25%. Também merece comentário a não inclusão da análise de aspectos relacionados à participação materna no processo de minimização da dor neonatal. A codificação facial foi realizada pela pesquisadora, que também acompanhou a coleta de dados; a elevada

concordância entre observadores certamente demonstra minimização de viés. Por fim, a validade externa do estudo pode ser contestada por se tratar de estudo unicêntrico. Mas, a heterogeneidade da população atendida na instituição onde os dados foram coletados, referência para gestação de alto risco, favorece a generalização dos dados.

Os achados deste estudo indicaram que a glicose 25% deve ser utilizada na prática clínica, mediante procedimentos isolados, em neonatos pré-termo tardios. A oferta do LMO não deve ser descartada, mas usada em conjunto com outras estratégias sabidamente efetivas. Trata-se de uma intervenção que merece um olhar atento e futuras investigações.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

O teste da hipótese de não inferioridade do efeito do LMO em relação ao efeito da solução de glicose 25% no escore de dor *PIPP* em neonatos pré-termo tardios submetidos à punção capilar em calcâneo foi inconclusivo.

Os escores médios da dor, avaliados pelo *PIPP*, foram significativamente menores nos RN que receberam glicose 25% em comparação ao grupo que recebeu LMO ($p < 0,001$) em todas as avaliações realizadas, após a lancetagem de calcâneo (T30 a T180).

Houve diferença estatisticamente significativa favorável à glicose 25% em relação aos neonatos que apresentaram média do escore *PIPP* ≤ 6 (dor mínima ou ausência de dor) no T30 em ambos os grupos de intervenção ($p = 0,002$), inclusive, na análise por intenção de tratar ($p = 0,003$).

Nos dois grupos estudados, observou-se redução estatisticamente significativa dos escores médios da dor ao longo do tempo ($p < 0,001$).

Notou-se diferença estatisticamente significativa em relação à porcentagem média do tempo de ocorrência de sobranceiras salientes em ambos os grupos ($p < 0,001$) a favor da glicose 25%. A porcentagem média de ocorrência dessa mímica facial diminuiu significativamente ao longo de tempo em ambos os grupos ($p < 0,001$).

Os valores médios de porcentagem do tempo de ocorrência de olhos espremidos no GC foram sempre inferiores aos observados no GE. Houve redução significativa na porcentagem média do tempo de ocorrência de olhos espremidos na comparação entre T30 e os demais intervalos de observação no grupo que recebeu LMO ($p \leq 0,0014$). Para os neonatos que receberam

glicose 25%, houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar o T30 aos seguintes períodos de avaliação: T90 ($p=0,0155$), T150 ($p=0,0261$) e T180 ($p=0,122$).

Menores médias de porcentagem do tempo de ocorrência do sulco nasolabial pós-procedimento foram observadas no GC, durante todo o período de avaliação. No GE, verificou-se diferença estatisticamente significativa ao se comparar a porcentagem média de tempo de ocorrência do sulco nasolabial entre T30 e todos os demais intervalos de observação ($p<0,001$), exceto quando se comparou T30 e T60 ($p=0,1102$). Para o GC, houve redução da ocorrência do sulco nasolabial somente ao se comparar o T30 aos períodos T90 ($p=0,0220$) e T180 ($p=0,0175$).

Não houve aumento na média de FC máxima, como resultado da lancetagem de calcâneo em nenhum dos grupos de alocação ($p=0,563$ para o GE e $p=0,955$ para o GC).

Menores valores médios de SatO_2 mínima foram observados no GE em comparação com o GC ($p=0,004$). Embora tenha se verificado diferença estatisticamente significativa, do ponto de vista clínico, esta foi irrelevante. Observou-se, ainda, que ambos os grupos apresentaram redução da SatO_2 ao longo do tempo, com recuperação no T90.

A ocorrência de choro foi menor no grupo que recebeu glicose 25% ($p=0,001$), inclusive na análise por intenção de tratar ($p=0,001$). A porcentagem média de tempo de choro observada, após a lancetagem também foi significativamente menor nos neonatos que receberam glicose 25% ($p=0,014$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alocação quanto à ocorrência de eventos adversos a curto prazo ($p=0,736$ e $p=0,637$ na análise por intenção de tratar). Todos os eventos observados foram benignos e autolimitados, sem necessidade de intervenção das equipes médicas e de enfermagem.

Nesse segmento populacional, a eficácia do leite materno merece ser melhor investigada no que diz respeito à dose de LMO e sua associação a outras intervenções analgésicas.

Referências

Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev.* 2008;84(6):351-55.

Akçam M. Oral fructose solution as an analgesic in the newborn: a randomized, placebo-controlled and masked study. *Pediatr Int.* 2004;46(4):459-62.

Ahn HY, Jang MY, Hur MH. The effect of oral glucose on pain relief in newborns. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2006;36(6):992-1001.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231-41.

Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987;1(8527):243-48.

Anand KJS, McGrath PJ. Future directions. In: Anand KJS, McGrath PJ, editores. *Pain in neonates.* Amsterdam: Elsevier; 1993. p.321-33.

Anand KJS, The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-80.

Anand KJS, Al-Chaer ED, Bhutta AT, Hall RW. Development of supraspinal pain processing. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editores. *Pain in neonates and infants.* 3^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 25-44.

Araújo MFM, Schmitz BAS. Doze anos de evolução da Iniciativa Hospital Amigo da Criança no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(2):91-9.

Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Hum Dev.* 2006;82(4):241-47.

Axelin A, Salanterä S, Kirjavainen J, Lehtonen L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain.* 2009;25(2):138-45.

- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain*. 1999;15(4):297-303.
- Badr LK, Abdallah B, Hawari M, Sidani S, Kassab M, Nakad P, et al. Determinants of premature infant pain responses to heel sticks. *Pediatr Nurs*. 2010;36(3):129-36.
- Barret T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci*. 2000; 66:467-76.
- Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006;122(1-2):109-17.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa. 1976)*. 2000;25(24):3186-91.
- Beggs S, Fitzgerald M. Development of peripheral and spinal nociceptive systems. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editores. *Pain in neonates and infants*. 3^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.11-24.
- Bellieni CV, Cordelli DM, Marchi S, Ceccarelli S, Perrone S, Maffei M, et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clin J Pain*. 2007;23(3):219-21.
- Bellieni CV, Buonocore G. Recommendations for an ethical treatment of newborns involved in clinical trials. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):30-2.
- Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26(3):483-89.
- Blass EM, Fitzgerald E. Milk-induced analgesia and comforting in 10-day-old rats: opioid mediation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;29(1):9-13.
- Blass EM, Shide DJ, Weller A. Stress-reducing effects of ingesting milk, sugars, and fats. A developmental perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;575:292-305;discussion 305-6.
- Blass EM, Smith BA. Differential effects of sucrose, fructose, glucose, and lactose on crying in 1- to 3-day-old human infants: qualitative and quantitative considerations. *Dev Psychol*. 1992;28:804-10.
- Blass EM, Shide DJ. Endogenous cholecystokinin reduces vocalization in isolated 10-day-old rats. *Behavioral Neuroscience*. 1993;107(3):488-92.

- Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1994;59(1):I-V,1-81.
- Blass EM, Shide DJ. Some comparisons among the calming and pain-relieving effects of sucrose, glucose, fructose and lactose in infant rats. *Chem Senses.* 1994;19(3):239-49.
- Blass EM, Blom J. beta-Casomorphin causes hypoalgesia in 10-day-old rats: evidence for central mediation. *Pediatr Res.* 1996;39(2):199-203.
- Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics.* 1997;99(6):825-29.
- Blass EM, Miller LW. Effects of colostrum in newborn humans: dissociation between analgesic and cardiac effects. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(6):385-90.
- Bonetto G, Salvatico E, Varela N, Cometto C, Gomez PF, Calvo B. Pain prevention in term neonates: randomized trial for three methods. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5):392-96.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas de vacinação. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: método mãe-canguru: manual do curso. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Nascidos vivos – Brasil [texto na internet]. Brasília; [s.d.]. [Citado 2009 out 19]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
- Brasil. Ministério da Saúde. IHAC [texto na internet]. Brasília; [s.d.]. [Citado 2008 abr 28]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24229
- Brovedani P, Montico M, Shardlow A, Strajn T, Demarini S. Suckling and sugar for pain reduction in babies. *Lancet.* 2007;369(9571):1429-30.
- Bucher HU, Moser T, Von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatric Research.* 1995;38(3):332-35.

Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, Seiler M, Fauchere JC. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. *Early Hum Dev.* 2000;59(1):51-60.

Bueno M, Silva A. Procedimentos dolorosos em recém-nascidos de baixo risco. *REME.* 2007;11(3):238-41.

Bueno M, Kimura AF, Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, Stevens B. Oral expressed breast milk for pain relief in neonates: a literature review. In: Abstracts do 8th International Symposium on Pediatric Pain; 2010 março 7-11; Acapulco, MX. Acapulco: Asociación Mexicana de Algología Pediátrica, Special Interest Group on Pain in Childhood of the International Association for the Study of Pain; 2010. p.46.

Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1079-82.

Campbell-Yeo ML, Johnston CC, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, EIPPAIN Canada Team. In: Abstracts do 8th International Symposium on Pediatric Pain; 2010 março 7-11; Acapulco, MX. Acapulco: Asociación Mexicana de Algología Pediátrica, Special Interest Group on Pain in Childhood of the International Association for the Study of Pain; 2010. p.48.

Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. Douleur Aiguë Nouveau-né: une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Arch Pediatr.* 1997;4:623-28.

Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ.* 1999;319(7222):1393-97.

Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics.* 2002;110:389-93.

Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7379):13.

Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008;300(1):60-70.

- Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*. 1993;52(3):287-99.
- Cruvinel FG, Macedo EC. Interação mãe-bebê pré-termo e mudança no estado de humor: comparação do Método Mãe Canguru com visita na unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2007;7(4):449-55.
- D'Agostino RBS, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med*. 2003;22(2):169-86.
- Darcy AE. Complications of the late preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009;23(1):78-86.
- Deshmukh LS, Udani RH. Analgesic effect of oral glucose in preterm infants during venipuncture - a double blind, randomized, controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2002;48(3):138-41.
- Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004;4(3):126-40.
- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
- Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev*. 1999;55(3):211-18.
- Evans JC, McCartney EM, Lawhon G, Galloway J. Longitudinal comparison of preterm pain responses to repeated heelsticks. *Pediatr Nurs*. 2005;31(3):216-21.
- Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*. 1989;39(1):31-6.
- Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):507-20.
- Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(1):35-50.

Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Trad. de Martins RM. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Freire NB, Garcia JB, Lamy ZC. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin contact compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain*. 2008;139(1):28-33.

Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Iniciativa Hospital Amigo da Criança: revista, atualizada e ampliada para o cuidado integrado: módulo 1: histórico e implementação. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Gaspardo CM, Miyase CI, Chimello JT, Martinez FE, Linhares MBM. Is pain relief equally efficacious and free of side effects with repeated doses of oral sucrose in preterm neonates? *Pain*. 2008;137(1):16-25.

Georgieff MK, Mills MM, Bhatt P. Validation of two scoring systems which assess the degree of physiologic instability in critically ill newborn infants. *Crit Care Med*. 1989;17(1):17-21.

Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Res Manag*. 2001;6(1):21-8.

Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res*. 2002;51(6):375-82.

Gibbins S, Stevens B, Yamada J, Dionne K, Johnston C, Taddio A, et al. Premature infant pain profile – revised (PIPP-R): initial validation. In: Abstracts do 13th World Congress on Pain; 2010 ago-set 29-2; Montréal, CA. Montréal: International Association for the Study of Pain; 2010.

Gormally S, Barr RG, Wertheim L, Alkawaf R, Calinoiu N, Young SN. Contact and nutrient caregiving effects on newborn infant pain responses. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(1):28-38.

Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *J Perinatol*. 2005; 25(1):33-5.

Gradin M. Effect of oral glucose on the heart rate of healthy newborns. *Acta Paediatr*. 2005;94(3):324-28.

Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics*. 2005;115(4):1004-07.

Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992;90(4):561-67.

Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*. 1987;28(3):395-410.

Grunau RV, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain*. 1990;42(3):295-305.

Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain*. 1994;58(3):341-46.

Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2001;107(1):105-12.

Grunau RE, Fitzgerald CE, Ellwood AL, Craig KD. Neonatal facial coding system. Training manual. Vancouver: Early Human Experience unit. Centre for Community Child Health Research. Child & Family Research Institute; 2007.

Guala A, Giroletti G. Glucose as an analgesic in neonatology. A blind randomized controlled study. *Pediatr Med Chir*. 1998;20(3):201-03.

Guala A, Pastore G, Liverani ME, Giroletti G, Gulino E, Meriggi AL, et al. Glucose or sucrose as an analgesic for newborns: a randomised controlled blind trial. *Minerva Pediatr*. 2001;53(4):271-74.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Trad. de Esbérard CA, Englhardt MC, Rangel NV, Pinho PLV, Souza RB. 9ª ed. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro; 1996.

Harpin VA, Rutter N. Making heel pricks less painful. *Arch Dis Child*. 1983;58(3):226-28.

Harrison DM. Oral sucrose for pain management in infants: myths and misconceptions. *J Neonat Nurs*. 2008;14:39-46.

Harrison D. Management and treatment of pain in infants. In: Mogil J, editor. Pain 2010 – An updated review: Refresher course syllabus: IASP refresher courses on pain management held in conjunction with the 13th World Congress on Pain, August 29-September 2, 2010, Montreal, Quebec, Canada. IASP Press: Seattle; 2010. p.391-8.

- Harrison D, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Stevens B. Analgesic effects of sweet-tasting solutions for infants: current state of equipoise. *Pediatrics*. 2010; 125(5):894-902.
- Hebb AL, Poulin JF, Roach SP, Zacharko RM, Drolet G. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(8):1225-38.
- Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Specific Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program movements are associated with acute pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2004;114(1):65-72.
- Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Weinberg J. Body movements: an important additional factor in discriminating pain from stress in preterm infants. *Clin J Pain*. 2005;21(6):491-98.
- Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain*. 2007;132(3):264-72.
- Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Osiovich H. Is it painful or not? Discriminant validity of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) scale. *Clin J Pain*. 2008;24(1):83-8.
- Holsti L, Grunau RE. Considerations for using sucrose to reduce procedural pain in preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(5):1042-47.
- Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008;28(1):55-60.
- Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. *Biom J*. 2005;47(1):28-36;discussion 99-107.
- International Association for the Study of Pain (IASP). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
- Isik U, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D. Comparison of oral glucose and sucrose solutions on pain response in neonates. *J Pain*. 2000;1(4):275-78.
- Jatana SK, Dalal SS, Wilson CG. Analgesic effect of oral glucose in neonates. *Medical JAFI*. 2003;59(2):100-04.

Jarmolowska B, Sidor K, Iwan M, Bielikowicz K, Kaczmarek M, Kostyra E, et al. Changes of beta-casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides*. 2007;28(10):1982-86.

Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain*. 1986;24(3):373-82.

Johnston CC, Stevens B, Craig KD, Grunau RV. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain*. 1993;52(2):201-08.

Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics*. 1996;98(5):925-30.

Johnston CC, Sherrard A, Stevens B, Franck L, Stremler R, Jack A. Do cry features reflect pain intensity in preterm neonates? A preliminary study. *Biol Neonate*. 1999;76(2):120-24.

Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002;110(3):523-28.

Johnston CC, Stevens B, Pinelli J, Gibbins S, Filion F, Jack A, et al. Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1084-88.

Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, et al. Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: a crossover trial. *BMC Pediatr*. 2008;8:13.

Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, et al. Enhanced kangaroo mother care for heel lance in preterm neonates: a crossover trial. *J Perinatol*. 2009;29(1):51-6.

Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA*. 2000;284(7):843-49.

Kilsztajn S, Rossbach A, do Carmo MS, Sugahara GT. Prenatal care, low birth weight and prematurity in São Paulo State, Brazil, 2000. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(3):303-10.

Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr.* 2009;98(6):932-39.

Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* 1993;12(6):59-66.

Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. Sample size tables for clinical studies. 2^a ed. London: Blackwell Science; 1997.

Marceau JR, Murray H, Nanan RK. Efficacy of oral sucrose in infants of methadone-maintained mothers. *Neonatology.* 2010;97(1):67-70.

McCullough S, Halton T, Mowbray D, Macfarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F100-3.

McNair C, Ballantyne M, Dionne K, Stephens D, Stevens B. Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(6):F537-41.

Medoff-Cooper B, Bakewell-Sachs S, Buus-Frank ME, Santa-Donato A, Near-Term Infant Advisory Panel. The AWHONN near-term infant initiative: a conceptual framework for optimizing health for near-term infants. *JOGNN.* 2005;34(6):666-71.

Merksey H, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Sunderland S. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, editores. *Classification of chronic pain.* 2^a ed. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209-14.

Michellson K, Sirvio P, Wasz-Hockert O. Pain cry in full term asphyxiated newborn infants correlated with late findings. *Acta Paediatr Scand.* 1977;66:611.

Michellson K, Jarvenpaa AL, Rinne A. Sound spectrographic analysis of pain cry in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1983;8:141-49.

Nishitani S, Miyamura T, Tagawa M, Sumi M, Takase R, Doi H, et al. The calming effect of a maternal breast milk odor on the human newborn infant. *Neurosci Res.* 2009;63(1):66-71.

Oberlander T, Saul JP. Methodological considerations for the use of heart rate variability as a measure of pain reactivity in vulnerable infants. *Clin Perinatol.* 2002;29:427-43.

- Okan F, Coban A, Ince Z, Yapici Z, Can G. Analgesia in preterm newborns: the comparative effects of sucrose and glucose. *Eur J Pediatr*. 2007;166(10):1017-24.
- Örs R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, Basaran M. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr*. 1999;158(1):63-6.
- Ozdogan T, Akman I, Cebeci D, Bilgen H, Ozek E. Comparison of two doses of breast milk and sucrose during neonatal heel prick. *Pediatr Int*. 2010;52(2):175-79.
- Paes B, Janes M, Vegh P, LaDuca F, Andrew M. A comparative study of heel-stick devices for infant blood collection. *Am J Dis Child*. 1993;147(3):346-48.
- Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361(9371):1789-91.
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295(10):1152-60.
- Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
- Ranger M, Johnston CC, Anand KJS. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):283-88.
- Rao M, Blass EM, Brignol MM, Marino L, Glass L. Reduced heat loss following sucrose ingestion in premature and normal human newborns. *Early Hum Dev*. 1997;48(1-2):109-16.
- Rattaz C, Goubet N, Bullinger A. The calming effect of a familiar odor on full-term newborns. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(2):86-92.
- Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.
- Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.

Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IK, Barros AJ, Victora CG, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(4):350-59.

Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2009;9:71.

Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.

Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD001452.

Shah PS, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004950.

Shide DJ, Blass EM. Opioidlike effects of intraoral infusions of corn oil and polycose on stress reactions in 10-day-old rats. *Behav Neurosci*. 1989;103(6):1168-75.

Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(5):957-64.

Simons SH, van Dijk M, Anand KJS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1058-64.

Simons SH, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):227-31.

Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):217-20.

Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*. 2006;26(14):3662-66.

Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med*. 2008;5(6):e129.

Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-32.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. Manual de orientação: alimentação do lactente, alimentação do pré-escolar, alimentação do escolar, alimentação do adolescente, alimentação na escola. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2006.

Spence K, Henderson-Smart D, New K, Evans C, Whitelaw J, Woolnough R, et al. Evidenced-based clinical practice guideline for management of newborn pain. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(4):184-92.

Stevens BJ, Johnston CC, Horton L. Multidimensional pain assessment in premature neonates: a pilot study. *JOGNN*. 1993;22(6):531-41.

Stevens BJ, Johnston CC. Physiological responses of premature infants to a painful stimulus. *Nurs Res*. 1994;43(4):226-31.

Stevens BJ, Johnston CC, Horton L. Factors that influence the behavioral pain responses of premature infants. *Pain*. 1994;59(1):101-09.

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12(1):13-22.

Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. Efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates: a meta-analysis. *Pediatric Research*. 1997;86(8):837-42.

Stevens B, Johnston C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster G. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res*. 1999;48(1):35-43.

Stevens B, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001069.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD001069.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD001069.

- Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, 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*. 2005;21(6):543-48.
- Stevens BJ, Pillai Ridell RR, Oberlander TE, Gibbins S. Assessment of pain in neonates and infants. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editores. *Pain in neonates and infants*. 3^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 67-90.
- Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J. The Premature Infant Pain Profile: Evaluation 13 Years After Development. *Clin J Pain*. 2010;26(9):813-30.
- Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. 2010(1):CD001069.
- Storm H, Fremming A. Food intake and oral sucrose in preterms prior to heel prick. *Acta Paediatr*. 2002;91(5):555-60.
- Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J. Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1071-74.
- Taddio A, Shah V, Hancock R, Smith RW, Stephens D, Atenafu E, et al. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *CMAJ*. 2008;179(1):37-43.
- The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342(8865):193-98.
- Uvnäs-Moberg K, Marchini G, Winberg J. Plasma cholecystokinin concentrations after breast feeding in healthy 4 day old infants. *Arch Dis Child*. 1993;68:46-8.
- Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Joshi M, Paul VK, Deorari AK. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatr*. 2004;93(4):518-22.
- Uyan ZS, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D, Akman I. Effect of foremilk and hindmilk on simple procedural pain in newborns. *Pediatr Int*. 2005;47(3):252-57.
- Venancio SI, de Almeida H. Kangaroo-Mother Care: scientific evidence and impact on breastfeeding. *J.Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5 Suppl):S173-80.

Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-76.

Warnock FF, Castral TC, Brant R, Sekilian M, Leite AM, Owens Sde L, et al. Brief report: Maternal kangaroo care for neonatal pain relief: a systematic narrative review. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(9):975-84.

Weller A, Feldman R. Emotion regulation and touch in infants: the role of cholecystokinin and opioids. *Peptides*. 2003;24(5):779-88.

World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF). Innocenti declaration on the protection, promotion and support breastfeeding adopted by participants of WHO/ UNICEF policymakers' meeting [texto na internet]. Florence: World Health Organization/ United Nations Children's Fund. 1990. [Citado 2008 abr 28]. Disponível em: <http://www.unicef.org/programme/breastfeeding/innocenti.htm>

World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems [texto na internet]. 10th revision. Trieste: WHO; 2007. [Citado 2008 abr 28]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects [texto na internet]. Seoul: World Medical Association; 2008. [Citado 2010 out 04]. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Yamada J, Bueno M, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, et al. A systematic review and meta-analyses of non-sucrose sweet solutions for pain relief in neonates. Toronto;2011. Em elaboração.

Apêndices

APÊNDICE 1**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO****PAULO- HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :
SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE: CEP:
TELEFONE: (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE: CEP:
TELEFONE: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação do efeito analgésico da oferta oral de solução de glicose 25% e de leite materno ordenhado em recém-nascidos prematuros submetidos a punção capilar de calcâneo.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Profa Dra Vera Lúcia Jornada Krebs

CARGO/FUNÇÃO: Médica/Chefe de Seção Técnica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 29892.

UNIDADE DO HCFMUSP: Berçário Anexo à Maternidade

PESQUISADORES: Profa Dra Amélia Fumiko Kimura, Mariana Bueno, Eliane Regina Coelho Berti, Priscila Costa e Profa Dra Edi Toma

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Dois anos

- 1 – Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu bebê neste estudo, que visa pesquisar os efeitos da solução de água com açúcar e do leite materno na redução da dor do recém-nascido prematuro.
- 2 – Será decidido por sorteio qual solução o seu bebê irá receber: água com açúcar ou leite materno (sempre o leite da própria mãe). Esta solução será dada com seringa sem agulha, no volume de 2 ml, na boca do bebê, antes da punção no calcanhar para coleta de sangue para exame.
- 3 – A coleta de sangue será feita somente se o seu bebê precisar do exame. Esta coleta não será realizada somente para o estudo.
- 4 – A coleta de sangue no calcanhar é feita com uma pequena agulha. Uma gotinha de sangue é retirada para fazer exame de glicemia, ou seja, para verificar o nível de açúcar no sangue do bebê. É um procedimento simples e realizado com muita frequência nos berçários, feito no calcanhar do bebê porque há grande quantidade de vasos sanguíneos e, por isso, a coleta de sangue fica mais fácil. Os riscos são mínimos para o bebê.
- 5 – Normalmente o bebê sente dor durante a punção do calcanhar. O estudo busca comparar o uso das soluções (água com açúcar e leite materno) para tentar diminuir a dor resultante do procedimento.
- 6 – Até o momento nenhum método é usado como rotina para diminuir a dor durante esse procedimento.
- 7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O contato é a **Profa Dra Amélia Fumiko Kimura**, que pode ser encontrada na Escola de Enfermagem da USP, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, São Paulo/SP, telefone 30617602. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone 30696442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento de seu bebê na instituição.
- 9 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
- 10 – Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.
- 11 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
- 12 – Não há a possibilidade de dano pessoal, causado pelos procedimentos propostos neste estudo.
- 13 – Como pesquisador, afirmo o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do efeito analgésico da oferta oral de solução de glicose 25% e de leite materno ordenhado em recém-nascidos prematuros submetidos a punção capilar de calcâneo”.

Eu discuti com a **Mariana Bueno**, pesquisadora da equipe, sobre a minha decisão em permitir que meu bebê participe desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu bebê é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente que meu bebê participe deste estudo e poderei retirar o consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que meu bebê possa ter adquirido, ou no atendimento do meu bebê neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE 2

INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS

Data da randomização: / / Nº de inclusão: Estratificação: Seio materno ☐ Leite artificial ☐

Parte A – Dados obtidos do prontuário do recém-nascido

1. Dias de vida	<input type="text"/>	9. Peso atual(g)	<input type="text"/>
2. Data nascimento	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	10. Sexo	Masculino ☐
3. Hora nascimento	<input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>		Feminino ☐
4. Tipo de parto	Normal ☐ Fórceps ☐ Cesárea ☐	11. Unidade de internação	Baixo risco ☐ Médio risco ☐ Alto risco ☐ UTI ☐ Isolamento ☐
5. Apgar 5º minuto	<input type="text"/>	12. Diagnósticos:	
6. IG nascimento	<input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias		
7. IG orrigida	<input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias		
8. Peso nascimento (g)	<input type="text"/>		

Parte B – Dados obtidos na coleta dos dados

13. Data da coleta:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	17. Evento Adverso	Não ☐ Sim ☐
14. Horário da última mamada:	<input type="text"/> : <input type="text"/>	Regurgitação	☐ Vômito ☐
15. Dextro (mg/dl):	<input type="text"/>	Cianose	☐ Engasgo ☐
		Sat < 85%	☐ Taqui/ bradicardia ☐
18. No caso de ocorrência de evento adverso, descrição detalhada e conduta:			

Parte C – Dados obtidos a partir da análise dos vídeos

19. Estado comportamental (período de adaptação)		Ativo/acordado ☐	Ativo/sono ☐
		Quieto/acordado ☐	Quieto/sono ☐
DADOS PRÉ-PROCEDIMENTO (T-15)			
20. FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	23. Estado comportamental	Ativo/acordado ☐
21. SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/>		Quieto/acordado ☐
22. Choro	Ausente ☐		Ativo/sono ☐
	Presente <input type="text"/> , <input type="text"/> seg		Quieto/ sono ☐
DADOS PÓS-PROCEDIMENTO			
24. 30 segundos (T30)		25. 1 minuto (T60)	
FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm	FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %	SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %
Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
26. 1,5 minuto (T90)		27. 2 minutos (T120)	
FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm	FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %	SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %
Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
28. 2,5 minuto (T150)		29. 3 minutos (T180)	
FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm	FC máxima	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %	SatO2 mínima	<input type="text"/> <input type="text"/> %
Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Testa franzida	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Olhos contraídos	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Sulco nasolabial	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos
Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos	Tempo de choro	<input type="text"/> <input type="text"/> segundos

APÊNDICE 3

LISTA DE INCLUSÃO DE RECÉM-NASCIDOS

[illegible]

APÊNDICE 4

INSTRUMENTO DE CODIFICAÇÃO DA MÍMICA FACIAL E CHORO

Nº de inclusão: [][][]

Estado comportamental:

Adaptação: _____ Pré-lancetagem (T-15): _____

Choro (segundos):

Adaptação: _____ Pré-lancetagem (T-15): _____

T30					T60					T90				
Tempo	SS*	OE**	SN***	Choro	Tempo	SS	OE	SN	Choro	Tempo	SS	OE	SN	Choro
01					31					61				
02					32					62				
03					33					63				
04					34					64				
05					35					65				
06					36					66				
07					37					67				
08					38					68				
09					39					69				
10					40					70				
11					41					71				
12					42					72				
13					43					73				
14					44					74				
15					45					75				
16					46					76				
17					47					77				
18					48					78				
19					49					79				
20					50					80				
21					51					81				
22					52					82				
23					53					83				
24					54					84				
25					55					85				
26					56					86				
27					57					87				
28					58					88				
29					59					89				
30					60					90				

*SS: sobrancelhas salientes; **Olhos espremidos; *** Sulco nasolabial

Nº de inclusão: [][][]

T120					T150					T180				
Tempo	SS	OE	SN	Choro	Tempo	SS	OE	SN	Choro	Tempo	SS	OE	SN	Choro
91					121					151				
92					122					152				
93					123					153				
94					124					154				
95					125					155				
96					126					156				
97					127					157				
98					128					158				
99					129					159				
100					130					160				
101					131					161				
102					132					162				
103					133					163				
104					134					164				
105					135					165				
106					136					166				
107					137					167				
108					138					168				
109					139					169				
110					140					170				
111					141					171				
112					142					172				
113					143					173				
114					144					174				
115					145					175				
116					146					176				
117					147					177				
118					148					178				
119					149					179				
120					150					180				

Anexos

ANEXO 1

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 18/07/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0404/08**, intitulado: "**AValiação DO EFEITO ANALGÉSICO DA OFERTA ORAL DE SOLUÇÃO DE GLICOSE 25% E DE LEITE MATERNO ORDENHADO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS SUBMETIDOS À PUNÇÃO CAPILAR DE CALCÂNEO.**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Vera Lúcia Jornada Krebs**

Pesquisador (a) Executante: **Amélia Fumiko Kimura**

CAPPesq, 18 de Julho de 2008

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO 2

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 05/08/2009, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0404/08**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA OFERTA ORAL DE SOLUÇÃO DE GLICOSE 25% E DE LEITE MATERNO ORDENHADO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS SUBMETIDOS À PUNÇÃO CAPILAR DE CALCÂNEO.**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**.

- **Carta datada de 30.06.09 - Emenda ao Protocolo**

Pesquisador (a) Responsável: **Vera Lúcia Jornada Krebs**

CAPPesq, 05 de Agosto de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br