



A eficácia da sacarose no alívio de dor em neonatos: revisão sistemática da literatura

The efficacy of sucrose for the relief of pain in neonates: a systematic review of the literature

Cláudia M. Gaspardo¹, Maria Beatriz M. Linhares², Francisco E. Martinez³

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão de estudos empíricos, publicados entre 1993 e 2004, sobre a eficácia da solução de sacarose no alívio de dor em neonatos.

Fontes de dados: As informações foram coletadas nos bancos de dados, MEDLINE/PsycINFO/ISI WEB of SCIENCE/LILACS/SciELO, usando as palavras-chave *sucrose*, *pain*, *newborn* e *neonate*.

Síntese dos dados: Solução de sacarose mostrou eficácia no alívio da dor no procedimento de punção em amostras de neonatos pré-termo e a termo. A administração da sacarose oral, na parte anterior da língua, foi recomendada 2 minutos antes do procedimento doloroso. Outras intervenções não-farmacológicas, como leite humano via sonda nasogástrica, sucção não-nutritiva e colo, mostraram efeito analgésico sinérgico quando administradas em associação com a sacarose. Na maior parte dos estudos, a dose única de 2 ml de sacarose a 25% demonstrou resultado positivo no alívio de dor. Não há conclusão sobre a melhor dose em um esquema de administração repetida; em poucos estudos, foi indicada a dose de 0,1 ml de sacarose a 24%. O efeito analgésico de alívio de dor promovido pela sacarose foi observado pelas alterações nas respostas comportamentais de atividade facial e choro dos neonatos. A frequência cardíaca apresentou maior decréscimo no procedimento doloroso sob a intervenção da sacarose do que outras respostas fisiológicas.

Conclusões: A eficácia da dose única da sacarose no alívio da dor aguda em neonatos encontra-se bem documentada na literatura. Entretanto, não há ainda conclusão sobre o esquema de uso da sacarose em doses repetidas.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(6):435-42. Dor, sacarose, neonato.

Introdução

Na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI-Neonatal), os comportamentos de reação à dor muitas vezes são interpretados pela equipe de saúde como agitação, irritabilidade

Abstract

Objective: To present a review of empirical studies published from 1993 to 2004 on the efficacy of sucrose solution for relieving pain in neonates.

Sources of data: Information was obtained from the MEDLINE/ PsycINFO/ISI WEB of SCIENCE/LILACS and SciELO databases by searching for "sucrose", "pain", "newborn" and "neonate".

Summary of data: Sucrose solution has demonstrated efficacy in pain relief during puncture procedures on samples of preterm and fullterm neonates. The recommendation is to administer oral sucrose, to the front of the tongue, 2 minutes before the painful procedure. Other non-pharmacological interventions, such as human breastmilk via nasogastric tube, non-nutritional suckling and being held at the breast, also demonstrated synergic analgesic effects when administered in association with sucrose. The majority of studies demonstrated a positive pain relief effect with a single 2 ml dose at 25%. Conclusions could not be drawn on the best repeat administration scheme; in the few studies that did provide an indication, the dose was 0.1 ml at 24%. The analgesic pain relief effect promoted by the sucrose was observed through altered behavioral responses, facial activity and crying. Heart rate underwent larger reductions as a result of sucrose administration during painful procedures than any of the other physiological responses.

Conclusions: The efficacy of a single dose of sucrose for the relief of acute pain neonates is well documented in the literature. However, there are not yet definite conclusions on the scheme of use for repeated doses of sucrose.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(6):435-42. Pain, sucrose, neonates.

ou impaciência. Dessa forma, são tratados com a sedação do neonato, o que é ineficiente para a redução da percepção da dor¹.

Há evidências de que os neonatos possuem capacidade neurológica para perceber a dor, mesmo os neonatos pré-termo. O sistema neurobiológico necessário à nocicepção encontra-se formado entre a 24^a e 28^a semana de gestação, ou seja, as estruturas periféricas e centrais necessárias à percepção da dor estão presentes e funcionais nos pré-termos já ao nascimento. Os recém-nascidos podem perceber a dor mais intensamente do que as crianças mais velhas e os adultos, porque os mecanismos de controle inibitório são imaturos, limitando sua capacidade para modular a experiência dolorosa².

1. Mestranda em Saúde Mental, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Doutora. Professora, Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Fac. de Medicina de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, SP.
3. Professor titular e chefe do Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, SP.

Artigo submetido em 28.04.05, aceito em 29.06.05.

Como citar este artigo: Gaspardo CM, Linhares MB, Martinez FE. A eficácia da sacarose no alívio de dor em neonatos: revisão sistemática da literatura. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:435-42.

De acordo com Grunau², a exposição à dor é um dos fatores mais prejudiciais do ambiente extra-uterino, que pode alterar o desenvolvimento cerebral em muitos aspectos. Por exemplo, avaliou-se o nível de estresse por meio do cortisol salivar de bebês com 8 meses de idade, corrigida na fase de linha de base e após a introdução de um novo brinquedo. Nos bebês que nasceram pré-termo, com idade gestacional extremamente baixa, o nível de cortisol foi significativamente alto antes e após a introdução do brinquedo, em relação às crianças que nasceram com idade gestacional maior e a termo. Esse comportamento hiperreativo foi associado ao alto número de procedimentos dolorosos a que foram submetidos os pequenos pré-termos, mesmo já se tendo passado 8 meses³. Considerando-se que os procedimentos dolorosos são muito freqüentes no tratamento intensivo dos neonatos pré-termos, avaliar adequadamente a reação à dor e intervir para minimizá-la são tarefas relevantes e necessárias na implementação de estratégias promotoras do desenvolvimento do recém-nascido em UTI-Neonatal.

Assim, o fato de se conhecer o efeito de longo prazo das experiências precoces repetidas de dor em neonatos vulneráveis²⁻⁵, tais como diminuição do limiar de dor^{2,6} e hiperalgesia^{2,7}, levou a um avanço considerável nos estudos, visando estabelecer indicadores de dor neonatal, validação de instrumentos para a avaliação da dor e mensuração de respostas de dor em neonatos pré-termo e a termo⁸.

As mudanças na atividade facial, associadas aos estados comportamentais de vigília e sono e índices fisiológicos de batimento cardíaco e saturação de oxigênio, têm sido as medidas utilizadas como indicadores de dor em neonatos acima de 28 semanas de idade gestacional⁹. Recomenda-se que a avaliação da dor em recém-nascidos seja multidimensional, utilizando-se medidas fisiológicas e comportamentais, envolvendo, portanto, diferentes parâmetros⁸.

Os procedimentos de alívio da dor aumentam a homeostase e estabilidade dos recém-nascidos e são essenciais para o cuidado e suporte aos neonatos imaturos, a fim de sobreviverem ao estresse da UTI-Neonatal¹⁰. As dores intensas devem ser manejadas com agentes farmacológicos¹¹, enquanto as dores menores podem ser manejadas por meio de medidas não-farmacológicas de alívio e prevenção¹⁰⁻¹².

Quanto às intervenções para alívio da dor em neonatos, um conjunto de procedimentos não-farmacológicos como, por exemplo, usar chupeta, mudar de posição, aninhar, enrolar no cueiro, manter posição flexionada, suporte postural e diminuir estimulação tátil, tem sido utilizado para o manejo da dor durante os procedimentos para facilitar a organização e auto-regulação dos neonatos pré-termo^{12,13}. No entanto, ainda existem muitas discussões e controvérsias sobre a forma mais eficaz para alívio da dor¹⁴. Por exemplo, autores demonstraram que, independentemente da posição corporal do neonato na incubadora, seja de decúbito ventral ou dorsal, existiu alteração significativa de respostas comportamentais e fisiológicas durante a punção capilar para coleta de sangue¹⁵.

O uso de substâncias adocicadas para o manejo de procedimentos dolorosos, especialmente a sacarose, também tem sido recomendado e muito estudado^{6,16}. No entanto, o manejo não-farmacológico para alívio da dor aguda durante os procedimentos invasivos e dolorosos em UTI-Neonatal ainda precisa ser mais bem avaliado.

O objetivo deste estudo foi o de revisar de forma sistematizada a literatura indexada, no período de 1993 a 2004, relativa a estudos experimentais avaliando as evidências do efeito da sacarose no alívio da dor aguda em neonatos durante procedimento de punção para coleta de sangue.

Método

Procedeu-se a uma busca sistemática da literatura, por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas (MEDLINE, PsycINFO, ISI WEB of SCIENCE, LILACS e SciELO). O levantamento foi realizado com as seguintes palavras-chave: *sucrose/sacarose AND/E pain/dor AND/E newborn (OR neonate) / recém-nascido (OU neonato)*. Definiram-se como critérios de inclusão: artigos experimentais, de língua inglesa, portuguesa ou espanhola, realizados com seres humanos na fase neonatal, publicados no período de janeiro de 1993 a maio de 2004 em periódicos especializados e indexados nas bases de dados consultadas.

Foram encontrados 79 artigos, dos quais 50 foram excluídos da análise. Dos artigos excluídos, 25 o foram porque avaliavam outras intervenções no alívio da dor em neonatos, sete eram relativos à pesquisa realizada com lactentes mais velhos e crianças, seis envolviam pesquisa com animais, cinco eram sobre circuncisão, quatro por serem de revisão, dois em que a pesquisa realizada foi sem avaliação de resposta à dor e um artigo sobre choro como medida de dor em neonatos sem administração de sacarose. Todos os 29 artigos restantes foram localizados e incluídos na revisão.

A Tabela 1 apresenta o percurso de seleção dos artigos da revisão.

Resultados

Dos 29 artigos selecionados, 16 eram estudos com amostras de neonatos a termo¹⁷⁻³², 11 com neonatos pré-termo³³⁻⁴³ e dois incluíram comparações entre neonatos pré-termo e a termo^{44,45}.

Nos estudos realizados com neonatos a termo, o volume de sacarose utilizado foi predominantemente de 2 ml^{17-25,27-32}, com concentrações de 12%^{20,24,30,31}, 12,5%^{18,32}, 24%²⁷, 25%^{18,19,21,29}, 30%^{23,25} e 50%^{18,19,22}. Quatro estudos^{17-19,28} compararam diferentes concentrações de sacarose.

Em relação aos estudos realizados com neonatos pré-termo, o volume utilizado apresentou maior variação, sendo administrado nos estudos de dose única em 0,05 ml³⁶, 1 ml^{35,40} e 2 ml^{33,34,42}, e nos estudos de doses em

Tabela 1 - Percurso de seleção dos artigos incluídos na presente revisão

Percurso da seleção dos artigos	Número de artigos
Total de artigos identificados	79
Total de artigos excluídos	50
Artigos de revisão bibliográfica	4
Artigos de temas incompatíveis ao objetivo da revisão	46
Total de artigos selecionados	29
Total de artigos encontrados	29

administrações repetidas em 0,05 ml³⁹ e 0,1 ml^{37,40,43}. Em relação à concentração, foi administrada em 15%⁴⁰, 24%³⁷, 25%^{38,42} e 50%³³ nos estudos de dose única, e 24%^{39,41,43} nos estudos de doses repetidas. Dois estudos^{34,40} avaliaram a solução de sacarose em volumes e concentrações diferentes. Nos dois estudos realizados com amostra incluindo tanto neonatos pré-termo quanto a termo^{44,45}, o volume da solução de sacarose administrada foi de 0,5 ml com concentração de 24%.

Em 26 estudos^{17-38,40-42,44} (90%), a solução de sacarose foi administrada em dose única, apenas antes de um procedimento doloroso. Em três estudos^{39,41,43}, realizados com neonatos pré-termo, administraram a solução de sacarose em esquema de doses repetidas, sendo administrada em mais de uma vez dentro do mesmo procedimento doloroso³⁹ ou em todos os procedimentos dolorosos sofridos pelo neonato em um período de 7 dias, durante a internação na UTI-Neonatal^{41,43}. Em apenas um estudo⁴³, a solução de sacarose não foi administrada na parte anterior da língua do neonato, para evitar possível aspiração da substância.

Em relação aos instrumentos de avaliação das respostas de dor, quatro estudos^{37,39,42,44} utilizaram um instrumento multidimensional validado para avaliação de resposta à dor neonatal denominado *Premature Infant Pain Profile* (PIPP). Esse instrumento avalia expressão facial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, estado comportamental e idade gestacional e oferece um único escore total.

Onze estudos^{18,19,21,24,26,30,32,35,36,41,42} avaliaram a mímica facial (protrusão de sobrancelha, olhos espremidos, sulco nasolabial aprofundado, lábios abertos, boca esticada na horizontal ou na vertical, língua côncava) por meio do instrumento unidimensional validado para avaliação de resposta à dor neonatal denominado *Neonatal Facial Coding System* (NFCS). Dois estudos^{19,39} avaliaram movimentos corporais (membros superiores e inferiores) por meio do instrumento unidimensional validado *Infant Body Coding System* (IBCS). Carbajal *et al.*²³ utilizaram, para a avaliação comportamental do neonato, um instrumento multidimensional comportamental validado denominado *Douleur*

Aiguë du Nouveau-né (DAN), o qual avalia expressão facial, expressão vocal e movimentos corporais.

Outras respostas fisiológicas e comportamentais complementares para avaliação de reações de dor também foram utilizadas, tais como tônus vagal^{24,31}, cortisol salivar^{31,43}, condutância da pele⁴⁰, frequência respiratória^{29,33,34}, choro^{18-21,24-27,29-32,34,35,38,40,42} e estado de vigília e sono^{21,23,40}.

Modos de administração da sacarose

Administração em dose única

Sacarose e controle com água estéril

Oito estudos^{17,18,29,33-35,38,42} compararam a administração da solução de sacarose 2 minutos antes do procedimento doloroso de punção com a administração de água estéril (controle). A administração da solução de sacarose a 25%^{29,35,38,42} e a 50%³³ reduziu a frequência cardíaca^{29,33}, o tempo de choro^{29,33,38} e a quantidade de atividade facial medida pelo NFCS^{29,35,38} dos neonatos em resposta ao procedimento doloroso, comparativamente à administração da água estéril. No estudo de Ramenghi *et al.*³⁸, a solução de sacarose foi administrada antes do procedimento de punção capilar em uma amostra de neonatos pré-termo, sendo um primeiro momento por via oral e um segundo momento por via sonda nasogástrica, seguindo uma ordem randomizada quanto à via de administração nos participantes, a fim de avaliar os efeitos da pré e pós-absorção da sacarose.

Concentração da solução de sacarose

Com relação à concentração de sacarose mais eficaz no alívio da dor em neonatos, Blass & Shah¹⁷ verificaram que a solução de sacarose a 0,17 M foi mais eficaz do que 0,34 M na redução do tempo de choro de neonatos a termo, durante e após a coleta de sangue. Além disso, esse estudo também encontrou que o intervalo mais efetivo entre a administração da sacarose e o início do procedimento doloroso para o alívio da dor foi de 2 minutos. Haouri *et al.*¹⁸ encontraram que a sacarose a 50% foi mais eficaz em

reduzir tempo de choro e frequência cardíaca após procedimento doloroso em comparação à sacarose a 12,5 e 25% e água estéril em neonatos a termo. Abad *et al.*³⁴ encontraram que a sacarose a 12% apresentou maior redução na frequência cardíaca de neonatos pré-termo em relação tanto à sacarose a 24% quanto à água estéril. Em contrapartida, a sacarose a 24% apresentou maior redução no tempo de choro, em comparação tanto à sacarose a 12% quanto à água estéril, após procedimento doloroso.

Solução de sacarose *versus* glicose

A administração da solução de sacarose também foi comparada com a glicose na eficácia para o alívio da dor aguda em neonatos a termo em procedimento de punção venosa^{25,28}. Os resultados de Isik *et al.*²⁵ mostraram que os neonatos a termo que receberam 2 ml de solução de sacarose a 30% apresentaram diminuição significativa na duração do choro durante o procedimento doloroso, em comparação com os grupos que receberam glicose a 10 e 30% e grupo controle. Para o indicador de frequência cardíaca, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, a mudança entre as fases de punção e linha de base foi menor no grupo que recebeu solução de sacarose.

O estudo de Guala *et al.*²⁸ também não encontrou diferença significativa na frequência cardíaca durante o procedimento doloroso, em relação à linha de base entre os grupos de neonatos a termo que receberam 2 ml de glicose a 5, 33 e 50%, comparados com sacarose a 33 e 50% e água estéril. Entretanto, os grupos que receberam glicose a 33 e 50% apresentaram menor aumento da frequência cardíaca após o procedimento em relação à linha de base, em comparação aos grupos de sacarose e controle, contradizendo os resultados do estudo anterior.

Solução de sacarose e leite humano

Com relação à comparação da solução de sacarose administrada 2 minutos antes do procedimento doloroso de punção com a administração de leite humano, Örs *et al.*²¹ encontraram que os neonatos a termo que receberam 2 ml de solução de sacarose a 25% apresentaram redução significativa na duração do choro durante o procedimento de punção capilar, em comparação aos neonatos que receberam leite humano e ao grupo controle, que recebeu água. Além disso, os autores encontraram que o grupo que recebeu solução de sacarose, comparativamente aos outros dois grupos, apresentou um tempo médio mais curto de recuperação e frequência cardíaca mais baixa na fase de punção em relação à linha de base.

O estudo de Storm & Fremming⁴⁰, além de avaliar o efeito do leite humano na resposta de dor em neonatos pré-termo durante punção capilar, também comparou o efeito dessa substância administrada conjuntamente com a solução de sacarose, assim como a solução de sacarose em duas doses e concentrações diferentes. Os resultados desse estudo indicaram que a duração do choro foi reduzida nos grupos de neonatos que receberam 1 ml de solução de sacarose a 25% via oral e leite humano via sonda nasogástrica, em comparação aos grupos que receberam 2 ml de

solução de sacarose a 15% e grupo controle. Portanto, houve menor eficácia da concentração de 15% em relação à de 25%. Deve-se destacar, no entanto, que, nos neonatos que receberam leite humano via sonda nasogástrica seguido de 1 ml de sacarose a 25% via oral, a duração do choro e o estado comportamental foram diminuídos e menos ativados, respectivamente, com uma maior magnitude quando comparados com os demais grupos.

Solução de sacarose, leite humano e amamentação

Um estudo²⁹ investigou a eficácia da sacarose e da amamentação na redução da dor em neonatos a termo que passaram por punção capilar e encontrou uma significativa diminuição no tempo de choro nos neonatos que receberam 2 ml de solução de sacarose a 25% 2 minutos antes do procedimento doloroso, em comparação aos grupos de neonatos que receberam amamentação ou água estéril (controle). O grupo que recebeu a sacarose também apresentou diminuição significativa no tempo de recuperação, em comparação aos grupos que receberam leite humano via seringa ou água estéril, e diminuição significativa no escore do IBCS, em comparação aos grupos que receberam leite humano via seringa, amamentação ou água estéril. Esse estudo também avaliou possíveis eventos adversos causados pela administração da solução de sacarose, por meio da avaliação do desenvolvimento de enterocolite necrosante, não encontrando esse tipo de intercorrência.

Solução de sacarose *versus* sucção não-nutritiva

Blass & Watt²⁴ realizaram um estudo de comparação entre quatro grupos, a saber: solução de sacarose a 12%, administrada 2 minutos antes do procedimento de punção, água estéril, sacarose associada à sucção não-nutritiva (chupeta) e água estéril associada à sucção não-nutritiva. A sacarose e a sucção não-nutritiva, quando administradas separadamente, apresentaram efeito analgésico em comparação à água. Porém, a sacarose associada com sucção não-nutritiva apresentou maior efeito analgésico, em comparação aos demais grupos. Deve-se salientar que a sucção não-nutritiva, quando administrada com água estéril, apresentou efeito analgésico, identificado no momento do procedimento doloroso pela ausência de choro e expressão facial, apenas para os neonatos a termo cuja sucção excedeu a razão de 32 sucções por minuto.

Dois estudos^{44,45} utilizaram a mesma amostra composta por neonatos pré-termo e a termo para avaliar a eficácia da solução de sacarose (0,5 ml a 24%), em comparação com a sucção não-nutritiva para alívio da dor em procedimento de punção capilar⁴⁴, assim como para verificar a influência da idade gestacional na eficácia de tais intervenções⁴⁵. Gibbins *et al.*⁴⁴ encontraram diminuição significativa do escore do PIPP após o procedimento doloroso nos grupos de neonatos pré-termo e a termo que receberam a solução de sacarose seguida de sucção não-nutritiva 2 minutos antes do procedimento de punção, em comparação aos grupos de neonatos que receberam apenas solução de sacarose ou água estéril seguida de sucção não-nutritiva.

Gibbins & Stevens⁴⁵ encontraram que a solução de sacarose seguida de sucção não-nutritiva foi a intervenção mais eficaz na redução do escore PIPP na fase de punção, dentre três grupos de neonatos de idade gestacional (27 a 31 semanas, 32 a 35 semanas e 36 a 42 semanas), em relação à sacarose sozinha ou água estéril seguida de sucção não-nutritiva. Além disso, os resultados revelaram que, em neonatos mais maduros, as respostas fisiológicas e comportamentais ao estímulo doloroso possuíam maior magnitude e, em neonatos menos maduros, a administração da sacarose causou um número maior de efeitos adversos (tosse e vômito). Esses efeitos não apresentaram significância clínica ou estatística, sustentando a segurança em curto prazo da administração da sacarose.

Solução de sacarose comparada com outras substâncias não-farmacológicas (glicose, colostro, dextrose ou açúcar granulado), associadas ou não à sucção não-nutritiva

Carbajal et al.²³ verificaram que, durante o procedimento de punção venosa, a eficácia da sucção não-nutritiva foi maior do que a administração da glicose ou sacarose para o alívio da dor em neonatos a termo. Além disso, o efeito analgésico de 2 ml de glicose e sacarose a 30% foi igualmente significativo, em comparação ao grupo que recebeu água estéril e ao grupo que não recebeu tratamento, de acordo com o escore do instrumento de avaliação comportamental DAN. Houve uma tendência a apresentar menor escore no DAN o grupo que recebeu sucção não-nutritiva acompanhada da solução de sacarose do que o grupo que recebeu apenas sucção não-nutritiva.

Blass & Miller³⁰ demonstraram que colostro, administrado via seringa ou chupeta, não reduziu a duração de choro e expressão facial dos neonatos a termo, em relação ao grupo que recebeu água estéril (controle) no momento da punção capilar. Porém, colostro administrado com chupeta preveniu o aumento da frequência cardíaca no momento do estímulo doloroso. Em contraste, 2 ml de sacarose a 12%, administrada via seringa ou chupeta, reduziu duração do choro, diminuiu a atividade facial e atenuou o aumento da frequência cardíaca no momento da punção, em relação ao colostro e água estéril.

Akman et al.³² também encontraram que neonatos a termo que receberam 2 ml de solução de sacarose a 12,5% seguida de sucção não-nutritiva choraram menos e apresentaram menor escore de atividade facial no NFCS durante procedimento de punção capilar, em comparação aos neonatos que receberam sacarose, dextrose, dextrose seguida de sucção não-nutritiva e água estéril (controle).

O estudo de Greenberg³¹ teve por objetivo examinar a eficácia da sucção não-nutritiva e açúcares no manejo da dor em neonatos a termo em procedimento de punção capilar. O grupo que recebeu açúcar granulado na chupeta apresentou menor duração de choro em comparação ao grupo que recebeu água estéril e chupeta com água. Também houve diminuição do tônus vagal durante o procedimento doloroso no grupo que recebeu chupeta com açúcar granulado, em relação aos grupos de água estéril e 2 ml de solução de sacarose oral a 12%.

Sacarose administrada de forma associada à sucção não-nutritiva comparada à posição do bebê

Stevens et al.³⁷ encontraram diferença significativa de menor escore no PIPP durante o procedimento doloroso em neonatos pré-termo que receberam chupeta com sacarose e chupeta com água estéril, em comparação aos neonatos que permaneceram em posição prona ou não receberam nenhuma intervenção. Também se observou uma tendência a um escore menor no PIPP nos neonatos que receberam administração de chupeta com sacarose, em comparação ao grupo que recebeu chupeta com água. Nesse estudo, o posicionamento prono não apresentou eficácia na redução da resposta à dor mensurada pelo PIPP. Em relação aos fatores contextuais, a frequência de procedimentos dolorosos apresentou correlação positiva com o escore do PIPP, ou seja, quanto mais procedimentos dolorosos sofridos pelo neonato, maior o escore do PIPP.

Sacarose e colo

Dois estudos incluíram, no delineamento, o posicionamento do neonato a termo no colo de um adulto no momento do procedimento doloroso de punção capilar. Overgaard & Knudsen²² encontraram que os neonatos que receberam 2 ml de solução de sacarose a 50% 2 minutos antes da punção e se encontravam no colo choraram significativamente menos durante o procedimento doloroso, em comparação com o grupo que recebeu água estéril e colo.

Da mesma maneira, Gormally et al.²⁶ identificaram redução na duração do choro durante procedimento de punção capilar nos grupos de neonatos a termo que receberam 2,5 ml de sacarose a 24% associada ao colo e sacarose sozinha, em comparação aos grupos que receberam água estéril associada ao colo e água estéril sozinha. Em relação à frequência cardíaca, houve redução apenas no grupo de neonatos que recebeu sacarose e colo. Esse estudo reafirma a eficácia da sacarose no alívio da dor aguda, já que a administração de sacarose sozinha foi suficiente para causar a redução na duração do choro.

Solução de sacarose e creme anestésico

Apenas um estudo relacionou a solução de sacarose com uma intervenção farmacológica para o estudo da dor, sendo esta a mistura eutética de prilocaína e lidocaína EMLA de uso tópico. Nesse estudo, Abad et al.²⁷ identificaram uma significativa redução da frequência cardíaca e duração do choro nos grupos de neonatos a termo que receberam, 2 minutos antes do procedimento de punção venosa, 2 ml de sacarose a 24% sozinha ou combinada com 1 g de creme anestésico EMLA após o procedimento doloroso, em comparação com o grupo que recebeu água estéril. Além disso, o creme EMLA aplicado sozinha foi menos eficaz do que a solução de sacarose administrada sozinha ou de forma combinada com creme EMLA. Os resultados revelaram que o creme anestésico EMLA de uso tópico não aumentou o efeito analgésico produzido pela solução de sacarose.

Administração da solução de sacarose em esquema de doses repetidas

Três estudos^{39,41,43} de um mesmo grupo de pesquisadores canadenses administraram a solução de sacarose em esquema de doses repetidas, sendo que todos foram realizados com neonatos pré-termo, e compararam com um grupo controle de água estéril.

No estudo de Johnston et al.³⁹, as doses repetidas foram administradas três vezes dentro de um mesmo procedimento doloroso de punção capilar, 2 minutos antes do procedimento, no momento exato do procedimento e 2 minutos após o procedimento doloroso. Os neonatos pré-termo foram randomicamente distribuídos em três grupos, os quais receberam solução de sacarose na primeira dose e água estéril nas outras duas doses, solução de sacarose nas três doses, ou água estéril nas três doses. Os resultados revelaram que os grupos de neonatos que receberam 0,05 ml de solução de sacarose a 24%, tanto em dose única quanto em doses repetidas, tiveram escores menores no PIPP, em relação ao grupo que recebeu apenas água estéril. Esse estudo ainda revelou que, nos últimos 30 segundos de avaliação da resposta ao procedimento doloroso, na fase de recuperação, os neonatos que receberam a sacarose em doses repetidas continuaram a apresentar escores menores no PIPP, em comparação com o grupo que recebeu uma única dose.

No estudo de Johnston et al.⁴¹, os neonatos foram randomicamente designados para os grupos de tratamento, que receberam a solução de sacarose, e controle, que receberam água estéril, antes de cada procedimento invasivo durante um período de 7 dias. Os resultados revelaram que 0,1 ml de solução de sacarose a 24%, administrada em esquema de doses repetidas, apresentou eficácia na redução do escore do NFCS durante os procedimentos dolorosos e invasivos de punção capilar, punção venosa e aspiração. Em relação aos possíveis efeitos adversos da sacarose, os autores encontraram que o alto número de doses de sacarose foi preditor de baixo escore de desenvolvimento neurocomportamental para as áreas de motor e vigor, alerta e orientação, no *Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant* (NAPI), em bebês com idade pós-concepcional de 36 e 40 semanas, e alto escore no *Neuro-Biological Risk Score* (NBRS) em neonatos com 2 semanas de idade pós-gestacional.

Boyer et al.⁴³ tiveram por objetivo avaliar a eficácia na estabilidade fisiológica da administração da solução de sacarose em todos os procedimentos dolorosos. Para tanto, os autores utilizaram-se da mesma amostra e procedimento apresentados no estudo imediatamente anterior. Tal estudo identificou uma correlação negativa significativa entre o desvio padrão da frequência cardíaca e o número de doses de sacarose apenas nos neonatos que receberam grande quantidade de doses de solução de sacarose (nove doses ou mais dentro de 24 horas), ou seja, quanto mais alta a quantidade de doses da solução de sacarose, mais baixo o desvio padrão da frequência cardíaca.

Análise crítica da metodologia dos estudos

Destaca-se que todos os artigos incluíram grupo controle na amostra de estudo, geralmente com administração de água estéril, o que se constitui em um cuidado metodológico relevante para a avaliação da eficácia da solução de sacarose no alívio da dor em neonatos. Todos os estudos, com exceção de um, indicaram a utilização de amostras randomizadas na composição dos grupos. Além disso, dois estudos que compararam a administração de sacarose com outras intervenções não-farmacológicas demonstraram falta de controle adequado da sucção não-nutritiva nos delineamentos, dificultando a interpretação dos dados.

Grande parte dos estudos (55%) utilizou instrumentos validados para a avaliação de dor em neonatos a termo e pré-termo. Em todos eles, a pontuação dos instrumentos foi realizada por pesquisadores “cegos” em relação ao objetivo do estudo e intervenção realizada. Outro cuidado metodológico que merece destaque nos delineamentos dos estudos é a avaliação dos indicadores de dor nas fases de linha de base, procedimento doloroso e recuperação, realizada em 83% dos estudos.

A maioria dos estudos (72%) é multidimensional para avaliação da resposta à dor, combinando procedimentos unidimensionais de avaliação de indicadores fisiológicos e comportamentais, de acordo com recomendação de Craig et al.⁸. A avaliação de dimensões unidimensionais, que são combinadas posteriormente na análise, foi mais utilizada do que a avaliação apenas com instrumentos multidimensionais, tal como o PIPP. Este reúne, em um único escore, indicadores de natureza diferente: indicadores comportamentais, tais como expressão facial e estado de vigília e sono; indicadores fisiológicos, tais como frequência cardíaca e saturação de oxigênio e; *status* de saúde neonatal, tal como idade gestacional, o que pode dificultar a interpretação do resultado. A vantagem do uso de várias dimensões advindas de diferentes fontes de informação é a possibilidade de neutralizar limitações das diferentes medidas ou poder enriquecer a análise de padrões de reatividade do neonato com efeitos diferenciais em indicadores comportamentais e fisiológicos.

Apenas três estudos encontraram menor eficácia da sacarose, em comparação a outras intervenções não-farmacológicas^{23,28,31}. O primeiro estudo²³ encontrou que a sucção não-nutritiva foi mais eficaz do que a solução de sacarose no alívio da dor em neonatos a termo. Entretanto, nesse estudo, a avaliação realizada sobre a resposta de dor incluiu apenas parâmetros comportamentais, o que caracteriza uma limitação da avaliação pela falta de parâmetros fisiológicos.

No segundo estudo²⁸, encontrou-se maior eficácia da glicose, em relação à solução de sacarose. Deve-se levar em consideração, todavia, que esse estudo apresentou uma limitação em relação à avaliação realizada sobre a resposta de dor, que incluiu apenas o indicador fisiológico de frequência cardíaca, não analisando indicadores comportamentais, os quais têm-se apresentados como mais sensíveis em relação aos efeitos analgésicos da sacarose. Além disso, utilizou-se, nesse estudo, solução de sacarose a 33 e a 50%,

sendo que a concentração que mostrou ser mais eficaz na maioria dos estudos é a de 25%.

O terceiro estudo³¹ apresentou, em seus resultados, maior eficácia da sucção não-nutritiva acompanhada de açúcar granulado, em relação à solução de sacarose para alívio da dor em neonatos a termo. Como um dos indicadores fisiológicos avaliados nesse estudo foi o nível de cortisol salivar, houve a necessidade da administração de uma substância ácida na boca do neonato para a produção de saliva, o que pode ter alterado sua percepção do gosto doce da sacarose. Outro fator que merece destaque nesse estudo é que, para evitar uma possível aspiração por parte do neonato, a solução de sacarose foi administrada ao lado, no canto da boca do bebê, sendo que é recomendado administrar na parte anterior da língua, local onde se concentram as papilas gustativas responsáveis pela identificação do gosto doce.

Poucos foram os estudos (25%) que avaliaram os possíveis efeitos adversos causados pela administração da sacarose, como tosse, vômito, distensão abdominal ou enterocolite necrosante, sendo que nenhum apresentou resultados significativos em relação a essas variáveis.

Em apenas 21% dos estudos, houve a preocupação do controle do número de procedimentos invasivos e dolorosos nos neonatos da amostra, sendo que um estudo encontrou relação significativa entre essa variável e a reação de dor do neonato, indicando que quanto mais procedimentos dolorosos sofridos pelo neonato, maior o seu escore no instrumento de avaliação PIPP. O controle dessa variável deve ser levado em conta na composição de grupos ou na análise dos dados para obtenção de resultados mais confiáveis.

Conclusão

A solução de sacarose apresenta eficácia no alívio da dor para procedimento doloroso de punção, capilar ou venosa, em neonatos saudáveis a termo ou pré-termo. Há um consenso entre os achados dos estudos de que a solução seja administrada oralmente, 2 minutos antes do procedimento doloroso, na parte anterior da língua do neonato.

Outras intervenções não-farmacológicas – leite humano via sonda nasogástrica, sucção não-nutritiva e colo – apresentam efeito sinérgico ao efeito analgésico da solução de sacarose quando administrados de maneira combinada.

Para neonatos a termo e pré-termo, a dose única de 2 ml de solução de sacarose a 25% demonstrou resultado positivo na maioria dos estudos. Entretanto, para a administração da solução de sacarose em esquema de dose repetida, em neonatos pré-termo, ainda não existe definição sobre o volume a ser ofertado, sendo que o mais utilizado foi o de 0,1 ml a 24%.

Em relação aos indicadores de resposta à dor, os comportamentais, principalmente mímica facial e choro, demonstraram maior sensibilidade para a solução de sacarose durante os procedimentos dolorosos. O indicador fisiológico de frequência cardíaca também apresentou alterações frente à administração da solução de sacarose,

especialmente na diminuição do tempo de recuperação; saturação de oxigênio e cortisol salivar, entretanto, não apresentaram mudanças.

Apesar de a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Pediátrica Canadense¹⁶ recomendarem o uso da solução de sacarose como rotina para alívio da dor em UTI-Neonatal durante procedimentos invasivos e dolorosos, os estudos sobre o uso da substância em doses repetidas ainda não são conclusivos e merecem novas investigações. Nestas, a avaliação da eficácia da administração em doses repetidas da sacarose no alívio de dor em neonatos deve necessariamente ampliar o estudo dos possíveis efeitos colaterais, tanto do ponto de vista da saúde quanto do desenvolvimento, assim como controlar o número de procedimentos invasivos.

Agradecimentos

Agradecemos a contribuição de Vivian C. Klein, Juliana T. Chimello (Mestrandas em Saúde Mental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo) e de Thaís S. Cugler (Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo) na leitura e síntese de uma parcela dos estudos, organização e redação de resultados.

Referências

1. Broome M, Tanzillo H. Differentiating between pain and agitation in premature neonates. *Perinato Neonatal Nurs.* 1990;4:53-2.
2. Grunau R. Early pain in preterm infants: a model of long-term effects. *Clin Perinatol.* 2002;29:373-94.
3. Grunau R, Weinberg J, Whitfield M. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics.* 2004;114:77-84.
4. Anand K. Effects of perinatal pain and stress. In: Mayer E, Saper C. *Progress in Brain Research.* Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 117-29.
5. Grunau R. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand K, Stevens B, McGrath P. *Pain in Neonates.* Netherlands: Elsevier Science; 2000. p. 55-76.
6. Gibbins S, Stevens B, Asztalos E. Assessment and management of acute pain in high-risk neonates. *Pharmacother.* 2003;4: 475-83.
7. Anand K. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate.* 1998;73:1-9.
8. Craig K, Whitfield M, Grunau R. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. *Pain.* 1993;52:287-99.
9. Morrison S, Grunau R, Oberlander T, Whitfield M. Relationships between behavioral and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm infants. *Clin J Pain.* 2001;17:350-8.
10. Corff K, Seidman R, Venkataraman M. Facilitated tucking: a nonpharmacological comfort measure for pain in preterm neonates. *J Obstetric Gynecol Neonatal Nurs.* 1995;24:143-5.
11. Stevens B, Gibbins S, Franck L. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47: 633-50.
12. Franck L, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinat.* 1998;22: 434-43.
13. Franck L, Miakowski C. Measurement of neonatal responses to painful stimuli: a research review. *J Pain Symp Manag.* 1997;14:343-78.
14. Anand K, Dphil M. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:173-9.

15. Grunau R, Linhares MB, Holsti L, Oberlander T, Whitfield M. Does prone or supine position influence pain responses in preterm infants at 32 weeks gestational age? *Clin J Pain*. 2004;20:76-82.
16. American Academy of Pediatrics & Canadian Pediatric Society. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000;105:454-61.
17. Blass E, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses*. 1995;20:29-35.
18. Haouri N, Wood C, Griffiths G, Levene M. The analgesic effect of sucrose in full term infants: a randomized controlled trial. *BMJ*. 1995;3:1451-1500.
19. Ramenghi L, Griffith G, Wood C, Levene M. Effect of non-sucrose sweet tasting solution on neonatal heel prick responses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74:129-31.
20. Blass E. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics*. 1997;99:825-9.
21. Örs R, Özek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, et al. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr*. 1999;158:63-6.
22. Overgaard C, Knudsen A. Pain-relieving effect of sucrose in newborns during heel prick. *Biol Neonate*. 1999;75:279-84.
23. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomized trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 1999;319:1393-7.
24. Blass M, Watt B. Suckling and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain*. 1999;83:611-23.
25. Isik U, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D. Comparison of oral glucose and sucrose solutions on pain response in neonates. *J Pain*. 2000;1:275-8.
26. Gormally S, Barr R, Wertheim L, Alkawaf R, Calinoiu N, Young S. Contact and nutrient care giving effects on newborn infant pain responses. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:28-38.
27. Abad F, Diaz-Gomez N, Domemeh E, Gonzalez D, Robayna M, Fera M. Oral sucrose compares favorably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venopuncture in neonates. *Acta Paediatr*. 2001;90:160-5.
28. Guala A, Pastore G, Liverani M, Giroletti G, Gulino E, Meriggi A, et al. Glucose or sucrose as an analgesic for newborns: a randomized controlled blinded trial. *Minerva Pediatr*. 2001;53:271-4.
29. Bilgen H, Ozek E, Cebeci D, Ors R. Comparison of sucrose, expressed breast milk, and breast-feeding on the neonatal response to heel prick. *J Pain*. 2001;2:301-5.
30. Blass E, Miller L. Effects of colostrum in newborn humans: dissociation between analgesic and cardiac effects. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:385-90.
31. Greenberg C. A sugar-coated pacifier reduces procedural pain in newborns. *Pediatr Nurs*. 2002;28:271-7.
32. Akman I, Ozek E, Bilgen H, Ozdogan T, Cebeci D. Sweet solutions and pacifiers for pain relief in newborn infants. *J Pain*. 2002;3: 199-202.
33. Bucher H, Moser T, 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. *Pediatr Res*. 1995;3:332-5.
34. Abad F, Díaz N, Domenech E, Robayna M, Rico, J. Oral sweet solution reduces pain-related behavior in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1996;85:854-8.
35. Ramenghi L, Wood C, Griffith G, Levene M. Reduction of pain response in premature infants using intraoral sucrose. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74:126-8.
36. Johnston C, Stremmler R, Stevens B, Horton L. Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*. 1997;72:193-9.
37. 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;48:35-43.
38. Ramenghi L, Evans D, Levene M. "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:146-7.
39. Johnston C, Stremmler R, Horton L, Friedman A. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1999;75:160-6.
40. Storm H, Fremming A. Food intake and oral sucrose in preterm prior to heel prick. *Acta Paediatr*. 2002;91:555-60.
41. Johnston C, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker C, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002;110:523-8.
42. Acharya A, Annamali S, Taub N, Field D. Oral sucrose analgesia for preterm infant venopuncture. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:17-8.
43. Boyer K, Johnston C, Walker CD, Filion F, Sherrard A. Does sucrose analgesia promote physiologic stability in preterm neonates? *Biol Neonate*. 2004;85:26-31.
44. 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. *Nur Res*. 2002;51:375-82.
45. Gibbins S, Stevens B. The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:241-9.

Correspondência:

Maria Beatriz Martins Linhares
 Av. João Fiusa, 1725/93
 CEP 14024-250 – Ribeirão Preto, SP
 Tel.: (16) 625.0309/625.0490
 Fax: (16) 625.0309
 E-mail: linhares@fmrp.usp.br