

Juliana de Oliveira Marcatto^{1,2},
Eduardo Carlos Tavares², Yerkes
Pereira e Silva^{2,3}

Benefícios e limitações da utilização da glicose no tratamento da dor em neonatos: revisão da literatura

Benefits and limitations of the use of glucose for the treatment of pain in neonates: a literature review

1. Hospital Dia e Maternidade UNIMED – Belo Horizonte (MG), Brasil.
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.
3. Hospital Lifecenter - Belo Horizonte (MG), Brasil.

RESUMO

Esta revisão se propõe analisar os estudos que utilizaram a glicose como recurso terapêutico em neonatologia durante procedimentos que resultam em dor de intensidade leve a moderada apontando os benefícios e limitações de sua utilização.

Os recém-nascidos internados em unidades neonatais são submetidos a inúmeros procedimentos dolorosos sem abordagem terapêutica adequada, apesar de a literatura recomendar de maneira enfática a necessidade de tratamento e ressaltar as repercussões neurológicas deletérias para esses pacientes. A maior parte destas intervenções constitui procedimentos frequentemente realizados nas unidades e necessários à manutenção da estabilidade

clínica, nos quais a analgesia sistêmica não está indicada.

A administração de solução oral de glicose parece ser eficaz e segura no controle da dor durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada nas unidades de terapia intensiva neonatais, os efeitos adversos são raros e o mecanismo de ação ainda não está descrito de maneira consistente na literatura. A indicação da solução oral de glicose durante punções venosas é bem descrita e durante punções de calcanhar parece ser o método mais eficaz de controle da dor especialmente quando associado à sucção não nutritiva, com resultados favoráveis na maior parte dos estudos.

Descritores: Dor/terapia; Recém-nascido; Glucose/ uso terapêutico

INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro faz com que sejam necessárias intervenções terapêuticas que capazes de garantir a manutenção da estabilidade clínica. A plasticidade e a imaturidade do sistema nervoso central nestes pacientes fazem com que algumas intervenções, tais como estímulos táteis, possam também ser interpretados como estímulos algícos.⁽¹⁾

Estimativas sugerem que um recém-nascido pré-termo esteja exposto a cerca de dois a 14 procedimentos dolorosos por dia nas duas primeiras semanas de vida e que, durante o período de internação, as exposições possam chegar a mais de 100 até o momento da alta hospitalar.⁽²⁾ Sabe-se também que, desde uma idade gestacional tão precoce quanto 24 semanas, as estruturas neuroanatômicas e neuroquímicas necessárias à percepção da dor já estão desenvolvidas. Logo, intervenções dolorosas não tratadas neste período podem alterar a arquitetura cerebral final, com repercussões imediatas e tardias, podendo afetar o desenvolvimento biopsicossocial do indivíduo.⁽³⁾

A avaliação da experiência dolorosa em recém-nascidos é feita de maneira indireta através da observação de alterações dos parâmetros fisiológicos e comportamentais nos momentos que permeiam as intervenções.⁽⁴⁾ Dentre as alterações fisiológi-

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 20 de Outubro de 2009
Aceito em 17 de Maio de 2011

Autor correspondente:

Juliana de Oliveira Marcatto
Rua Viamão, 1171 – Grajaú
CEP: 30430-470 - Belo Horizonte
(MG), Brasil.
Fone: (31) 9998-0379 / (31) 3319-5877
E-mail: julianamarcatto@uol.com.br

cas são avaliadas frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio e variações hormonais. Os parâmetros comportamentais analisados em vigência de dor são mímica facial, padrão motor e choro.

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

A solução oral de glicose (SOG) vem sendo utilizada no tratamento da dor com resultados favoráveis durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada ou como adjuvante no tratamento da dor intensa.⁽⁹⁻²⁹⁾ Os efeitos adversos dos analgésicos sistêmicos desencorajam sua utilização de maneira rotineira para o controle da dor.^(30,31) Porém, em longo prazo, estas experiências não tratadas podem resultar em alterações fisiológicas e comportamentais.

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

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

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

O mecanismo de ação da solução oral de glicose no controle da dor ainda não está completamente definido, mas sua eficácia é bem aceita na comunidade científica. Dois mecanismos parecem estar envolvidos neste processo e acredita-se que a combinação deles é capaz de promover a analgesia descrita na literatura.

O primeiro deles é o fato da sensação adocicada estimular o paladar e ativar áreas corticais diferenciadas relacionadas ao prazer capazes de promover efeitos fisiológicos e sensoriais.⁽³²⁾

Parece ocorrer a liberação de opióides endógenos que ocupam receptores próprios (principalmente os receptores μ) modulando a experiência dolorosa.^(33,34) Estes benefícios são exacerbados quando algum tipo de estímulo oral é fornecido momentos antes da intervenção dolorosa, tal como a sucção de um pacificador (chupeta ou dedo enluvado).^(9,28) É necessário que a administração seja realizada no dorso da língua onde estão localizados os receptores gustativos responsáveis pela identificação de soluções adocicadas, uma vez que as administrações na região lateral da cavidade oral e por sonda gástrica não demonstraram benefícios.⁽³⁵⁾ Os efeitos benéficos são mais observados em recém-nascidos e lactentes até 12 meses de vida.⁽³⁶⁾

A ação de opióides endógenos ocupando os nociceptores e modulando a transmissão neuronal do estímulo algico tem sido a hipótese central do mecanismo de ação da glicose oral, uma vez que em modelos animais, o uso de antagonistas resultou na inibição deste efeito.⁽³⁷⁾ Por outro lado, Gradin e Schollin⁽²¹⁾ conduziram um estudo em recém-nascidos, no qual um opióide com ação antagonista – naloxona – foi administrado por via endovenosa antes da administração da SOG e o resultado demonstrou que não houve diminuição do efeito analgésico no grupo que recebeu o antagonista comparado ao grupo que não o recebeu. Este resultado ilustra o fato de que o mecanismo de ação da glicose no controle da dor ainda não está totalmente consolidado.

Em relação à tolerância sabe-se que, no que diz respeito aos opióides, ela ocorre de maneira rápida, sendo comum após 72 horas de tratamento contínuo ou intermitente.⁽³⁸⁾ Como no caso da glicose oral, o possível mecanismo de ação é a liberação de endorfinas (opióides endógenos), um raciocínio possível seria de que administrações sucessivas de glicose resultassem no fenômeno de tolerância e em diminuição do efeito analgésico esperado. Desta maneira, os benefícios na fase inicial da internação seriam mais pronunciados. Esta reflexão é relevante uma vez que a glicose tem sido utilizada de maneira intensa nas unidades neonatais, sem que considerações importantes acerca da concentração, dosagem e suas indicações sejam discutidas.

A hipótese de indução de tolerância tem sido demonstrada apenas em estudos com modelos animais e não em humanos.^(19,37) Quatro estudos avaliaram a administração de doses sucessivas de sacarose e o efeito analgésico foi identificado em todos eles.⁽³⁹⁻⁴²⁾

Concentração e dose da SOG

A dosagem e a concentração da glicose oral durante procedimentos dolorosos de rotina nas unidades neonatais não estão definidas. Nos estudos realizados até o momento, a concentração variou de 10% a 30% e o volume administrado de

0,05 a 2ml. Uma revisão da Cochrane em 2010 conclui que os dados relativos à dose adequada de glicose são inconclusivos e que a dose ideal não poderia ser sugerida.^(24,43)

Situações clínicas nas quais a utilização da SOG é recomendada

Nos últimos anos, muitos avanços ocorreram na abordagem da dor no período neonatal, mas, procedimentos que causam dor leve a moderada ainda tendem a ser pouco valorizados na rotina das unidades e conseqüentemente, subtratados. A glicose é um dos recursos mais indicados nestas situações. Os procedimentos nos quais a SOG tem sido utilizada são: punção venosa e arterial, punção do calcânhar, punção lombar, instalação de cateter percutâneo, disseções venosas, injeções subcutâneas e intramusculares, remoção de adesivos e fitas da pele e remoção de drenos. Quando associada à sucção não nutritiva, ocorre um sinergismo que pode resultar em um controle mais efetivo dos sinais indiretos de dor.^(44,45)

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

de se instituir ações para o controle da dor intensa.

As complicações descritas relacionadas ao uso da glicose oral como analgésico são muito raras e incluem náuseas, vômitos, distensão abdominal, quedas esporádicas de saturação de oxigênio. Nenhum estudo demonstrou resultados significativos que contra-indicassem a utilização da SOG, exceto nos casos de enterocolite necrosante.⁽⁴⁵⁾ Nesta situação outros recursos para o tratamento da dor devem ser considerados, inicialmente devido à intensidade da dor associada ao procedimento, o que tornaria a glicose um tratamento inconsistente, e também em decorrência da contra-indicação absoluta da via oral. Wills et al.⁽⁴⁶⁾ sugerem uma associação entre a frequência da administração de sacarose e enterocolite necrosante, porém essa observação não tem sido evidenciada na prática clínica.

Johnston et al.⁽³⁹⁾ chamaram a atenção para a possibilidade do uso de um número aumentado de doses (≥ 10) de sacarose para analgesia em recém-nascidos com menos de 31 semanas de idade gestacional, resultar em comprometimento do desenvolvimento motor, do vigor, do estado de alerta e orientação com 36 semanas. Estes achados não são clinicamente significativos, mas têm sido mais investigados.

Os quadros 1, 2 e 3 descrevem os ensaios clínicos realizados até o momento que utilizaram a glicose oral como recurso terapêutico no controle da dor em recém-nascidos e estão agrupadas de acordo com os procedimentos avaliados: punção venosa, punção do calcânhar e outros procedimentos respectivamente.

Quadro 1 - Ensaios clínicos que utilizaram a solução oral de glicose durante punção venosa

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	N	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Carbajal et al. (1999) ⁽⁹⁾	Prospectivo, randomizado	Recém-nascidos a termo.	150	2ml de glicose a 30%.	Escala DAN	A sacarose, glicose e pacificador apresentaram efeito analgésico, sendo o pacificador mais efetivo que as soluções adocicadas. Os autores recomendam a associação de soluções adocicadas e pacificador.
Eriksson, Gradin, Schollin (1999) ⁽¹⁰⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	120	1ml de glicose a 30%.	Duração do choro, PIPP, frequência cardíaca e saturação de oxigênio	A expressão de dor foi similar durante a punção do calcânhar e a punção venosa nos grupos que receberam SOG e a punção venosa demonstrou ser menos dolorosa que a punção do calcânhar quando a glicose não foi administrada. A frequência cardíaca aumentou no grupo que recebeu glicose (sucção mais vigorosa e esforço do recém nascido durante o ato de sugar) quando comparado ao grupo que recebeu placebo.

Continua...

Quadro 1 - Continuação

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	N	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Deshmukh, Udani (2002) ⁽¹¹⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 28 a 37 semanas e com idade pós-natal de dois a sete dias.	60	2ml de glicose a 10% e 25%.	Frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, tempo do primeiro choro	Não houve diferença quanto a frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Houve diminuição do tempo de duração do primeiro choro no grupo que recebeu glicose comparado ao grupo placebo.
Bauer et al. (2003) ⁽¹²⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 31 a 42 semanas e com idade pós natal de 1 a 7 dias.	58	2ml ou 0,4ml de glicose a 30%.	PIPP, tempo de choro, calorimetria indireta, frequência cardíaca e consumo de oxigênio (VO ₂).	2ml de glicose a 30% é eficaz no controle da dor durante a punção venosa e o estresse da manipulação necessária à punção resulta em aumento do VO ₂ e da energia gasta. Os autores consideram que a manipulação mínima deve ser considerada e que a utilização combinada de sucção não nutritiva deve ser recomendada.
Gradin, Finnstrom, Shollin (2004) ⁽¹³⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	120	1ml de glicose a 30%.	PIPP, tempo de choro, EVA (que os pais respondiam acerca da dor dos filhos)	A glicose reduz a dor durante a punção venosa em recém nascidos a termo. Segundo os autores a sucção ao seio momentos antes da intervenção deve ser recomendada.
Gradin (2005)	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 36 e 42 semanas	70	1ml de glicose a 30%	Frequência cardíaca	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu glicose quando comparado ao que recebeu placebo.
Saththasivam et al (2009) ⁽¹⁵⁾	Ensaio clínico	Recém-nascidos a termo.	66	2 ml de dextrose a 25%.	NFCS, duração do primeiro choro, tempo total de choro e tempo de duração do procedimento	A punção de calcanhar foi o método mais indicado para avaliação de glicemia capilar quando comparado à punção venosa quando apenas uma punção foi realizada.
Liu et al. (2009) ⁽¹⁶⁾	Ensaio clínico randomizado	Recém-nascidos acima de 32 semanas	105	2 ml de glicose a 25%.	NIPS	A sucção não nutritiva e a glicose diminuíram de maneira estatisticamente significativa o escore de dor durante a punção venosa quando comparados ao grupo controle. A sucção não nutritiva demonstrou ser mais eficaz que a glicose.
Dilen, Elseviers (2010) ⁽¹⁷⁾	Ensaio clínico com duplo mascaramento	Recém-nascidos acima de 32 semanas.	246	Glicose a 10%, 20%, 30% e placebo	Leuven Pain Scale e frequência cardíaca	A administração oral de 2 ml de solução oral de glicose a 30% antes da punção venosa foi mais efetiva na redução da dor.

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

Quadro 2 - Ensaios clínicos que utilizaram a solução oral de glicose durante punção do calcanhar

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	N	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Eriksson, Gradin, Schollin (1999) ⁽¹⁰⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	120	1 ml de glicose a 30%	Duração do choro, PIPP, frequência cardíaca e saturação de oxigênio	A expressão de dor foi similar durante a punção do calcanhar e a punção venosa com a SOG e a punção venosa demonstrou ser menos dolorosa que a punção do calcanhar quando a glicose não foi administrada. A frequência cardíaca aumentou no grupo que recebeu glicose (sucção mais vigorosa) quando comparado ao grupo que recebeu placebo.
Isik et al. (2002) ⁽¹⁸⁾	Randomizado placebo controlado	Recém-nascidos a termo.	113	2 ml de glicose a 10% ou 30%	Tempo de choro, retorno ao basal, frequência cardíaca máxima, e alterações da frequência cardíaca no 1º, 2º e 3º minuto	Foram comparados sacarose, glicose e placebo. A sacarose foi mais efetiva que a glicose no controle da dor quando analisado tempo de choro.
Akçam, Ormeçi (2004) ⁽¹⁹⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 37 a 42 semanas.	60	0,5 ml de glicose a 30%	DAN	Uma dose de 0,5ml de glicose a 30% foi efetiva no controle da dor quando administrada na forma de spray ou seringa quando comparada ao placebo.
Eriksson, Finnstrom (2004) ⁽²⁰⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos a termo.	57	1 ml de glicose a 30%	Tempo de choro, PIPP e frequência cardíaca	A administração de doses repetidas de 1ml de glicose a 30% durante três dias antes da punção de calcanhar não diminuiu o efeito analgésico da mesma durante o procedimento em recém-nascidos a termo quando comparado ao grupo placebo (água estéril) .
Gradin, Schollin (2005) ⁽²¹⁾	Prospectivo, randomizado, placebo controlado	Recém-nascidos a termo.	30	1 ml de glicose a 30%	PIPP, tempo médio de choro e frequência cardíaca	A administração do antagonista de opióide não diminuiu o efeito analgésico da glicose oral durante a punção de calcanhar.
Gradin (2005) ⁽¹⁴⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos com IG entre 36 e 42 semanas.	70	1 ml de glicose a 30%	Frequência cardíaca	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu glicose quando comparado ao que recebeu placebo..
Okan et al. (2007) ⁽²²⁾	Randomizado, controlado, com duplo mascaramento	Recém-nascidos menores que 37 semanas.	31	2 ml de glicose a 20%	NFCS, tempo de choro, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação da hemoglobina pelo oxigênio	Houve aumento da frequência cardíaca no grupo que recebeu placebo quando comparado ao que recebeu glicose ou sacarose; não houve diferença da frequência respiratória e da saturação da hemoglobina pelo oxigênio entre os grupos, e o escore da escala NFCS foi maior no grupo placebo bem como o tempo de choro.

Continua...

Quadro 2 - Continuação

Estudo	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	N	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Freire, Garcia, Lamy (2008) ⁽²³⁾	Randomizado com mascaramento simples	Recém-nascidos com IG entre 28 a 36 semanas.	95	1 ml de glicose a 25%	Frequência cardíaca, saturação de oxigênio, PIPP, duração das alterações de mímica facial	Comparou glicose e cuidado canguru. Houve pouca variação entre os grupos na frequência cardíaca e saturação da hemoglobina pelo oxigênio, menor duração de alterações de mímica facial e escores de dor mais baixos no grupo que recebeu cuidado canguru quando comparado ao grupo que recebeu glicose oral.
Bonetto et al. (2008) ⁽²⁴⁾	Randomizado com duplo mascaramento	Recém-nascidos com mais de 36 semanas	76	1 ml de glicose a 25%	NIPS e PIPP	Foi comparada a glicose, EMLA* e paracetamol durante a punção de calcanhar. O grupo que recebeu glicose teve escores de dor mais baixos. O paracetamol e o EMLA* não demonstraram efetividade no controle da dor.
Axelín, Salantera, Kirjavainen (2009) ⁽²⁵⁾	Prospectivo, randomizado, placebo controlado	Recém-nascidos prematuros entre 28 a 32 semanas	20	0,2 ml de glicose a 24%	PIPP	Comparou o aconchego dos pais, glicose, opióide e placebo em recém-nascidos pré-termo. A média de escore de acordo com a escala PIPP* foi menor no grupo que recebeu glicose e aconchego dos pais quando comparado com placebo. O opióide teve resultado igual ao do placebo nos dois procedimentos. O aconchego dos pais deve ser considerado como estratégia de controle da dor.
Saththasivam et al. (2009) ⁽¹⁵⁾	Ensaio clínico	Recém-nascidos a termo	66	2 ml de dextrose a 25%	NFCS, duração do primeiro choro, tempo total de choro e tempo de duração do procedimento	A punção de calcanhar foi o método mais indicado para avaliação de glicemia capilar quando comparado à punção venosa quando apenas uma punção foi realizada.
Weissman et al. (2009) ⁽²⁶⁾	Ensaio clínico prospectivo	Recém-nascidos a termo	180	2 ml de glicose a 30%	NFCS e frequência cardíaca	A sucção e sucção ao seio durante a punção de calcanhar demonstrou ser mais efetiva no controle da dor quando comparada à solução oral de glicose.
Slater et al (2010) ⁽²⁷⁾	Randomizado, com duplo mascaramento, placebo controlado	Recém-nascidos entre 37 e 43 semanas	44	0,5 ml de sacarose a 24%	PIPP e NIRS	O escore comportamental PIPP foi significativamente menor no grupo que recebeu glicose quando comparado ao grupo controle. Entretanto, não houve diferença estatística na magnitude ou latência do reflexo espinhal nociceptivo, sugerindo que a glicose não afeta a atividade no cérebro ou circuito nociceptivo no recém-nascido podendo não ser efetiva como estratégia analgésica.

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

Quadro 3 - Ensaios clínicos que utilizaram a solução oral de glicose durante outros tipos de intervenções dolorosas

Estudo	Procedimento	Desenho do estudo	Idade gestacional (IG)	N	Dose e concentração	Variáveis analisadas	Resultados
Carbajal et al. (2002) ⁽²⁸⁾	Injeção subcutânea	Prospectivo, randomizado	Recém-nascidos com IG ≤ 32 semanas e com menos de 48h de vida	40	0,3 ml de glicose a 30%	Escala DAN	A dose de 0,3ml de SOG a 30% é efetiva no controle da dor e no grupo em que a administração foi realizada com auxílio do pacificador, os escores de dor tenderam a ser menores.
Axelin, Salantera, Kirjavainen (2009) ⁽²⁵⁾	Punção de calcanhar e aspiração faríngea	Prospectivo, randomizado, placebo controlado	Recém nascidos prematuros com IG entre 28 a 32 semanas	20	0,2 ml de glicose a 24%	PIPP	Comparou o aconchego dos pais, glicose, opióide e placebo em recém-nascidos prematuros. A média de escore de acordo com a escala PIPP foi menor no grupo que recebeu glicose e aconchego dos pais quando comparado com placebo, o opióide teve resultado igual ao do placebo nos dois procedimentos. O aconchego dos pais deve ser considerado como estratégia de controle da dor.
Chermont, Falcão, de Souza Silva, et al (2009) ⁽²⁹⁾	Injeção intramuscular de vacina contra hepatite B	Prospectivo, randomizado, parcialmente mascarado	Recém nascidos a termo saudáveis	640	1 ml de dextrose a 25%	NIPS, PIPP e NFCS	Comparou dextrose oral e contato pele a pele. O uso de solução oral de dextrose a 25% reduziu a duração do procedimento doloroso na população estudada. O contato pele a pele reduziu a dor e sua duração. A combinação das duas medidas analgésicas foi mais efetiva que cada uma isoladamente em recém nascidos a termo saudáveis.

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

COMENTÁRIOS

O primeiro trabalho que se propôs a avaliar a eficácia da glicose no controle da dor foi publicado em 1991⁽⁴⁷⁾ e até o ano de 2010 existiam 298 publicações. Após a última revisão da Cochrane em 2010, 50 trabalhos investigaram a utilização da solução oral de glicose enquanto estratégia terapêutica no controle da dor,⁽³⁶⁾ dos quais apenas três deles foram desenvolvidos no Brasil. Os procedimentos mais estudados foram a punção de calcanhar e a punção venosa seguidos da injeção intramuscular.

Os resultados dos trabalhos realizados apontam para a efetividade da solução oral de glicose no controle da dor em recém-nascidos durante a punção venosa e recomendam a utilização de intervenções comportamentais tais como sucção não-nutritiva e cuidado canguru.

A utilização da SOG durante a punção de calcanhar

parece atenuar a dor quando comparada ao placebo ou ao anestésico tópico. Entretanto, comparativamente, a punção de calcanhar é mais dolorosa que a punção venosa e as estratégias de controle da dor para intervenções leves a moderadas parecem ser menos eficazes.

Nos demais procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada, mais estudos são necessários para sugerir a efetividade da SOG no controle da dor, entretanto alguns trabalhos apontam para a efetividade da intervenção durante injeções subcutâneas, intramusculares e aspiração faríngea.

As evidências são insuficientes para descrever os efeitos analgésicos da solução oral de glicose durante procedimentos de longa duração tais como exame oftalmológico e sondagem vesical bem como durante a imunização em crianças com idade superior a 12 meses

Um estudo de Slater et al.⁽²⁷⁾ utilizou a espectroscopia infravermelha (NIRS) para avaliar a correlação ente as alterações

comportamentais e a ativação cortical durante intervenções álgicas nas quais a solução oral de glicose foi utilizada como estratégia terapêutica e o resultado demonstrou que mesmo com diminuição estatisticamente significativa do escore comportamental (PIPP), a ativação cortical ocorreu mesmo no grupo que recebeu a solução oral de glicose, sugerindo sua ineficácia no controle da dor. Entretanto, mais estudos são necessários para que esta conclusão possa ser validada

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de SOG parece ser eficaz e segura no controle da dor durante procedimentos que geram dor de intensidade leve a moderada nas unidades de terapia intensiva neonatais, os efeitos adversos são raros e o mecanismo de ação ainda não está descrito de maneira consistente na literatura. A indicação da SOG durante punções venosas é bem descrita e durante punções de calcanhar parece ser o método mais eficaz de controle da dor especialmente quando associado à sucção não nutritiva, com resultados favoráveis na maior parte dos estudos. O consenso sobre prevenção e manejo da dor em recém-nascidos de 2001 bem como o guia para procedimentos dolorosos em recém-nascidos de 2009, recomendam também a utilização de sacarose como adjuvante durante a punção arterial, a punção lombar e a inserção de cateter percutâneo associada a outros métodos tais como analgesia tópica e sistêmica devido à intensidade da dor gerada por estes procedimentos.

A utilização da espectroscopia infravermelha permitirá

a validação das estratégias comportamentais de avaliação da dor bem como das intervenções terapêuticas recomendadas de acordo com cada tipo de estímulo álgico.

ABSTRACT

This article aims to review the main studies evaluating glucose as a therapeutic alternative during mildly to moderately painful procedures in neonatology, highlighting its benefits and limitations.

During their stay in neonatal intensive care units, neonates are constantly subjected to a number of painful procedures without proper therapeutic management, although the medical literature emphatically recommends this type of management, highlighting the deleterious neurological consequences of pain. Most of these interventions are frequently necessary in neonatal intensive care units to maintain clinical stability in these children; the use of systemic analgesia, however, is not considered to be a good option.

The administration of oral glucose solution is apparently effective and safe for pain control during procedures causing mild-to-moderate pain in neonate intensive care units, with rare adverse effects; however, its mode of action has not yet been described clearly in the literature.

The administration of oral glucose solution is well described for use in venous punctures; it is apparently effective also for heel punctures, especially when associated with nonnutritive sucking, with most studies showing favorable results.

Keywords: Pain/therapy; Infant, newborn; Glucose/therapeutic use

REFERÊNCIAS

- Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000;77(2):69-82.
- Simons SH, van Dijk M, Anad KJ, 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.
- Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol*. 2002;29(3):373-94, vii-viii.
- Morison SJ, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Relations between behavioral and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm infants. *Clin J Pain*. 2001;17(4):350-8.
- Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, Nelle M. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain*. 2006;11(2):139-52.
- Anand KJ; 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.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee; Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Paediatrics*. 2006;118(5):2231-41. Erratum in *Pediatrics*. 2007;119(2):425.
- Leslie A, Marlow N. Non-pharmacological pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):246-50.
- Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BJM*. 1999;319(7222):1393-7.
- Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev*. 1999;55(3):211-8.

11. Deshmukh LS, Udani RH. Analgesic effect of oral glucose in preterm infants during venepuncture --a double-blind, randomized, controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2002;48(3):138-41.
12. Bauer K, Ketteler J, Hellwig M, Laurenz M, Versmold H. Oral glucose before venepuncture relieves neonates of pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure, and heart rate. *Pediatr Res.* 2004;55(4):695-700.
13. Gradin M, Finnström O, Schollin J. Feeding and oral glucose--additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev.* 2004;77(1-2):57-65.
14. Gradin M. Effect of oral glucose on the heart rate of healthy newborns. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):324-8.
15. Saththasivam P, Umadevan D, Ramli N, Voralu K, Naing NN, Ilias MI, et al. Venipuncture versus heel prick for blood glucose monitoring in neonates. *Singapore Med J.* 2009;50(10):1004-7.
16. Liu MF, Lin KC, Chou YH, Lee TY. Using non-nutritive sucking and oral glucose solution with neonates to relieve pain: a randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2009;19(11-12):1604-11.
17. Dilen B, Elseviers M. Oral glucose as pain relief in newborns: results of a clinical trial. *Birth.* 2010;37(2):98-105.
18. 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):275-8.
19. Akçam M, Ormeci AR. Oral hypertonic glucose spray: a practical alternative for analgesia in the newborn. *Acta Paediatr.* 2004;93(10):1330-3.
20. Eriksson M, Finnström O. Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain relief? *Acta Paediatr.* 2004;93(2):246-9.
21. Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics.* 2005;115(4):1004-7.
22. 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.
23. Freire NB, Garcia JB, Lamy ZC. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain.* 2008;139(1):28-33.
24. Bonetto G, Salvatico E, Varela N, Cometto C, Gómez PF, Calvo B. [Pain prevention in term neonates: randomized trial for three methods]. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5):392-6. Spanish.
25. Axelin A, Salanterä S, Kijavainen J, Lehtonen L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain.* 2009;25(2):138-45.
26. Weissman A, Aranovitch M, Blazer S, Zimmer EZ. Heel-lancing in newborns: behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods. *Pediatrics.* 2009;124(5):e921-6.
27. 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.
28. Carbajal R, Linclen 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(2 Pt 1):389-93.
29. Chermont AG, Falcão LF, de Souza Silva EH, de Cássia Xavier Balda R, Guinsburg R. Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants. *Pediatrics.* 2009;124(6):e1101-7.
30. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Jack A, Narciso J, Stremler R, et al. Management of pain from heel lance with lidocaine-prilocaine (EMLA) cream: is it safe and efficacious in preterm infants? *J Dev Behav Pediatr.* 1999;20(4):216-21.
31. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomised controlled trial of paracetamol of heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(3):F209-11.
32. Barr RG, Pantel MS, Young SN, Wright JH, Hendricks LA, Gravel R. The response of crying newborns to sucrose: is it a "sweetness" effect? *Physiol Behav.* 1999;66(3):409-17.
33. 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.
34. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses.* 1995;20(1):29-35.
35. Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI. "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F146-7.
36. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, Ohlsson A. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2010;95(6):406-13.
37. Bergmann F, Lieblich I, Cohen E, Ganchrow JR. Influence of intake of sweet solutions on the analgesic effect of a low dose of morphine in randomly bred rats. *Behav Neural Biol.* 1985;44(3):347-53.
38. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Langercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(4):331-8.
39. Johnston CC, Filion F, Snider F, 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):523-8.
40. Mucignat V, Ducrocq S, Lebas F, Mochel F, Baudon JJ, Gold F. [Analgesic effects of EMLA cream and saccharose solution for subcutaneous injection in preterm newborns:

- a prospective study of 265 injections]. *Arch Paediatr.* 2004;11(8):921-5. French.
41. Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, Narciso J. 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):543-8.
 42. Harrison D, Loughnan P, Manias E, Gordon I, Johnston L. Repeated doses of sucrose in infants continue to reduce procedural pain during prolonged hospitalizations. *Nurs Res.* 2009;58(6):427-34.
 43. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001069.
 44. Blass EM, Watt LB. Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain.* 1999;83(3):611-23.
 45. 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.
 46. Wills DM, Chabet J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1977;60(4):535-8.
 47. Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics.* 1991;87(2):215-8.