Estudo do efeito do creme de lidocaína e prilocaína na saturação transcutânea de oxigênio como parâmetro para avaliação da dor em recém-nascidos

Study on the effect of lidocaine-prilocaine cream on hemoglobin saturation as an index of pain in newborns

MARCELO P. PORTO – Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
MÁRIO B. WAGNER – Doutor em Epidemiologia, Universidade de Londres. Professor Adjunto, Depto. de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
RENATO S. PROCIANOY – Professor Titular do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Marcelo P. Porto
Al. Maj. Francisco Barcelos, 137
Bairro Boa Vista
91340-390 – Porto Alegre – RS, Brasil
marcelopporto@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do EMLA sobre a saturação transcutânea da hemoglobina como parâmetro para avaliação indireta da dor de punções periféricas para coleta sangüínea em recém-nascidos.

Metodologia: Conduziu-se ensaio clínico randomizado com 20 recém-nascidos, a termo, entre 24 e 72 horas de vida, submetidos à primeira coleta sangüínea. Em oito utilizou-se o EMLA e em 12, um placebo. Sessenta minutos após a aplicação do anestésico, procedeu-se à coleta sangüínea por punção venosa periférica; 120 minutos após a aplicação, foi realizada uma segunda coleta. Em cada uma verificou-se, imediatamente antes e logo após, a saturação da hemoglobina, e secundariamente, outros marcadores de dor, que incluíram: freqüência cardíaca, cortisol e insulina. Na primeira coleta, dosou-se metemoglobina.

Resultados: Na primeira coleta os grupos EMLA e placebo apresentaram reduções percentuais na saturação da hemoglobina de 1,86% (p = 0,0277) e 2,01% (p = 0,0844), respectivamente. Na segunda coleta, somente o grupo placebo apresentou uma diminuição estatisticamente significativa de 3,51% (p = 0,0129). Houve, na segunda coleta, decréscimo (p = 0,0069) na freqüência cardíaca no grupo placebo. Não houve diferenças significativas nos níveis hormonais entre as coletas. Não houve diferença nos níveis de metemoglobina.

Conclusões: Conclui-se que o recém-nascido responde à dor da punção venosa com alterações na saturação da hemoglobina e na freqüência cardíaca. Essas respostas podem, em princípio, ser diminuídas com aplicação preventiva do EMLA. Os resultados deste trabalho foram derivados de um estudo com grupo pequeno, sugerindo-se, portanto, estudos mais aprofundados.

UNITERMOS: Dor, Recém-Nascido, Anestésicos Locais.

ABSTRACT

Objectives: *To study the effect of EMLA on transcutaneos hemoglobin saturation used as an indirect marker of pain secondary to venipuncture in newborns.*

Methodology*: A randomized clinical assay was made with 20 term newborns, within 24 and 72 hours of life, which were subjected to the first blood collection. In eight EMLA was used and in 12, placebo. Sixty minutes after the anesthetic was applied, blood was collected, and a second collection was made120 minutes after the cream application. In each of these moments, hemoglobin saturation was measured, before and after the puncture, as well other markers of pain: heart rate, cortisol and insulin. In the first collection, methemoglobin was analysed.*

Results: *In the first collection, both the EMLA group and placebo group showed reductions in hemoglobin saturation, of 1.86% (p = 0,0277) and 2.01% (p = 0,0844), respectively. In the second collection, only the placebo group showed a statiscally significant decrease (3.51%, p = 0,0129). In the second collection, there was a decrease in heart rate (p = 0,0069) in the placebo group. No significant differences were found between the hormonal levels. And no differences in the methemoglobin levels were found.*

Conclusions: *It was concluded that the newborn reacts to pain of venipuncutre with changes in hemoglobin saturation and in heart rate. These responses can be alleviated with a preventive dosage of EMLA. Definitive conclusions are to be waited, since the study group is small, and additional researches are welcome.*

KEY WORDS: *Pain, Newborn, Local Anesthetics.*

INTRODUÇÃO

Houve nas duas últimas décadas um aumento significativo no conhecimento sobre a capacidade do neonato em sentir dor e nos métodos de identificar e mensurar a presença da dor.

Sabe-se que o neonato apresenta todas as estruturas anatômicas, funcionais e químicas para a percepção de estímulos nociceptivos (1, 2, 3, 4), respondendo a eles com alterações físicas, comportamentais e hormonais (1-11) e que, em certas situações clínicas, como exposição a dor severa ou prolongada, pode aumentar a morbidade e mortalidade neonatal (1, 4, 8, 9). Entretanto, observa-se nas unidades neonatais a pouca utilização de analgesia (3, 12, 13, 14) e que, em geral, os profissionais de saúde focam sua atenção para o tratamento da dor, ao invés de adotar uma abordagem sistemática para reduzir ou prevenir a dor (4). Portanto, apesar dos crescentes avanços no diagnóstico e tratamento da dor no recém-nascido, a prevenção e o tratamento da dor desnecessária atribuível a estímulos nóxios previsíveis permanece limitada (3, 4).

Existem diversos métodos para acessar a dor aguda em neonatos a ter-

Recebido: 5/12/2005 – Aprovado: 28/9/2006

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 280 11/1/2007, 09:05

mo e prematuros (4, 15). Indicadores comportamentais de dor (expressão facial, choro, movimentos corporais) e fisiológicos (modificações na freqüência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial, tônus vagal, sudorese palmar e níveis de catecolaminas ou cortisol) são bem estudados e podem ser usados para diagnosticar e tratar a dor no recém-nascido (1, 3-5, 7, 16, 17). Nenhuma medida de dor é, por si só, confiável e válida, o que determina que, para se denominar de dor aquela reação que se está observando, é necessária a utilização de várias medidas simultaneamente e com acompanhamento longitudinal (5, 10, 11). Há, também, diversos métodos compostos (escalas) para avaliação da dor em neonatos como: PIPP (*Premature Infant Pain Profile*), CRIES (*Crying, Requirement for oxygen supplementation, Increases in heart rate, Facial Expression e Sleeplessness*) e NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*). E ainda, o *Neonatal Facial Coding System*, que foi desenvolvido, primariamente, para aplicação em pesquisas (4).

Um anestésico tópico que consiste em mistura eutética de lidocaína e prilocaína a 5% (EMLA ®) tem-se mostrado eficaz na prevenção da dor relacionada a punções venosas (18-25) e a outros procedimentos cutâneos, tanto em adultos como em crianças. Em relação a punções venosas em recém-nascidos, não há um número adequado de trabalhos mais extensos e com tamanho de amostra grande, e os resultados são inconclusivos (21). O temor de potencial efeito adverso (metemoglobinemia) tem limitado seu uso em neonatos, embora a literatura demonstre que os aumentos na formação de metemoglobina após aplicação do anestésico são pequenos e improváveis de serem clinicamente significativos, exceto em circunstâncias especiais (4, 14-18, 25-28).

A possibilidade de uso de anestésico tópico em recém-nascidos seria de extrema relevância, visto que, além do potencial incremento de morbidade relacionado à resposta à dor, existem evidências demonstrando que a estimulação nóxia repetitiva pode levar a efeitos persistentes geradores de hiperalgesia, com conseqüente aumento na excitabilidade da medula, de caráter persistente (2, 9) e que lactentes que foram expostos à dor no período neonatal reagem de maneira diferente a eventos dolorosos subseqüentes (4). Esses efeitos podem ser prevenidos pela analgesia (2, 9).

O presente estudo pretende verificar o efeito do EMLA sobre um dos parâmetros indiretos utilizados para avaliação da dor em neonatos, a saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina e, secundariamente, sobre a freqüência cardíaca, cortisol e insulina em punções venosas em recém-nascidos a termo, avaliando assim, indiretamente, a eficácia do anestésico para analgesia cutânea em recém-nascidos.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego. O Projeto de pesquisa foi aceito pelo Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido analisado previamente pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde. Para todos os responsáveis pelos neonatos incluídos no estudo, foi feita uma explanação sobre o motivo da coleta sangüínea, a dor que poderia advir desse procedimento, a natureza e a dinâmica do estudo, informações gerais sobre o anestésico e seus potenciais efeitos colaterais, sendo solicitada a sua permissão para a inclusão do recém-nascido no estudo. Concedida a permissão oralmente, solicitou-se ao responsável que lesse e assinasse o Termo de Consentimento Informado.

A população da pesquisa foi composta por 20 recém-nascidos (RNs) a termo (entre 37 e 42 semanas de idade gestacional), com mais de 24 horas e menos de 72 horas de vida, em princípio, hígidos, que foram submetidos à primeira coleta sangüínea por estarem clinicamente ictéricos, com o objetivo de definir a necessidade, ou não, de se realizar fototerapia. Os RNs foram divididos aleatoriamente da seguinte forma: 8 no grupo com anestésico e 12 no grupo placebo. Foram excluídos aqueles que tiveram resultados de exames laboratoriais ou clínicos alterados, sugerindo infecção, hipoglicêmicos ou hipocalcêmicos; que estivessem em uso de alguma droga metemoglobinoindutora; que tivessem sofrido coleta anterior; ou cuja coleta tenha sido muito trabalhosa.

Identificada a necessidade de coleta sangüínea, e obtido o Termo de Consentimento Informado, o RN era conduzido ao berçário junto com sua mãe, despido e posto sob fonte de calor radiante (berço aquecido) e, após aquecido adequadamente, era conectado a um monitor de saturação de oxigênio da hemoglobina e freqüência cardíaca (oxímetro de pulso).

Aplicava-se o creme (anestésico ou placebo) no pulso e região anterior do antebraço do neonato, bilateralmente, ocluindo-se com adesivo (Tegaderm®) fornecido pelo fabricante; sessenta minutos após a aplicação, o creme era removido e então procedia-se a realização da primeira coleta e 120 minutos após a aplicação, era feita uma segunda coleta, que objetivava verificar possível alteração hormonal induzida pela dor. No momento imediatamente anterior e logo após o final de cada uma das coletas, verificava-se a leitura do oxímetro em relação à saturação da hemoglobina (SatHb) e à freqüência cardíaca. Em ambas as ocasiões, dosava-se cortisol e insulina e, metemoglobina (MetHb), somente na primeira coleta.

As dosagens de metemoglobina foram realizadas baseando-se no método espectrofotométrico de Evelyn e Maloy (29). O creme anestésico utilizado foi o EMLA (Astra), mistura eutética de lidocaína e prilocaína a 5% em creme dermatológico. O creme placebo foi produzido com as mesmas características físicas do EMLA. Sua composição foi a seguinte: Lipowax CT 10%, Vaselina líquida 8%, Glicerina 5%, Khaton 0,05%, BHT 0,02%,

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 281 11/1/2007, 09:05

Solução NaOH 30% qsp pH 11,0, água destilada qsp 100ml. Ambos foram acondicionados em embalagens idênticas, com numeração seqüencial.

As medidas de SatHb e freqüência cardíaca foram realizadas utilizando-se um monitor oxímetro de pulso, Biox 3740, fabricado pela Ohmeda ou com o monitor Oxypleth DX 2405, da Dixtal, conforme a disponibilidade no serviço no momento de cada procedimento.

A oximetria de pulso é um método confiável, amplamente conhecido e utilizado para medida contínua e não-invasiva da saturação de oxigênio da hemoglobina arterial. Tipicamente, o oxímetro de pulso emprega um microprocessador com um sensor que emite uma luz e que é ligado a uma extremidade distal do recém-nascido. A saturação de oxigênio é computada a partir das características de absorção da luz do fluxo pulsátil (contendo tanto hemoglobina oxigenada como não oxigenada) à medida que ele passa sob o sensor. A leitura resultante se correlaciona de forma muito próxima com as medidas obtidas de coletas arteriais. Não necessita de calibragem e é facilmente adaptável. A principal desvantagem é que alterações de saturação que ocorrerem na parte plana da curva de dissociação da hemoglobina com valores de PaO_2 acima de aproximadamente 60mmHg (dependendo da concentração de hemoglobina fetal e outros fatores que afetem a posição na curva de dissociação) são muito pequenos e difíceis de avaliar. Deve-se cuidar para não se colocar o sensor com pressão excessiva para não alterar a leitura; a perfusão periférica deve estar adequada, embora os oxímetros de pulso sejam menos dependentes da perfusão periférica que os monitores transcutâneos de PO_2. Outro aspecto é que os oxímetros de pulso são muito sensíveis a modificações súbitas no ambiente que os circundam, como movimento corporal, por exemplo. Portanto, deve-se atentar cuidadosamente para a qualidade da onda na qual a leitura está baseada, o que é mostrado pelo próprio aparelho, ou pode ser feito comparando-se a leitura de freqüência cardíaca do oxímetro com a leitura obtida de monitores cardiorrespiratórios (30, 31).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A variável SatHb apresenta uma característica homogeneidade entre observações de indivíduos hígidos (30, 31). Foi então, calculado um tamanho amostral que possibilitasse a detecção de diferenças mínimas entre os momentos pré e pós punção. Assim, para um nível de significância α=0,05, β=0,20 (poder=80%) e diferença de médias de SatHb pré e pós punção de 2% com desvio-padrão de 1,5% foram estimados 6 RNs por grupo. Para todas as variáveis foram utilizadas medidas de tendência central, média e mediana, quando necessário, e medidas de dispersão, desvio-padrão e valores mínimo e máximo, quando preciso. Para determinação das significâncias entre as diferenças observadas optou-se, por medida de cautela, por utilizar testes não paramétricos de distribuição livre, incluindo os testes de Wilcoxon, para comparações pareadas, e Mann-Whitney, para comparações independentes. O nível de significância estatística para qualquer análise realizada neste estudo foi igual ou menor que 5% (p= 0,05), considerando-se como significância limítrofe resultados até p= 0,1. O programa estatístico empregado foi o SPSS (*Statisitical Package for Social Science for Windows*).

Para descrever os resultados da variável SatHb, foi utilizado um tipo de gráfico chamado de *Box plot*, que é um gráfico que se propõe a apresentar diversas informações sobre o comportamento dos dados, mantendo uma forma compacta. A mediana da série é representada por uma linha horizontal na região central da caixa (*box*), e as linhas inferior e superior que delimitam a caixa representam os quartis inferior (P25) e superior (P75). A região central do gráfico fornece várias informações a cerca dos dados. A mediana apresenta uma estimativa de tendência central, sendo que sua posição, mais central ou mais próxima dos quartis, indica se há assimetria de dados ou não; e a altura da caixa (AEQ = P75 – P25) é uma estimativa de variabilidade. As linhas verticais que se projetam para fora da caixa e foram chamadas por Tukey (que primeiro descreveu esse tipo de gráfico em 1977) de *whiskers* representam os valores mínimo e máximo em séries simétricas e que seguem uma distribuição normal; e nas séries assimétricas, os *whiskers* são determinados por meio de frações da AEQ. Valores discrepantes a ponto de ultrapassarem os limites estabelecidos por P25 – 1,5AEQ ou P75 + 1,5AEQ são assinalados separadamente no gráfico (32).

RESULTADOS

Foram realizadas 21 punções para a primeira coleta e 18 na segunda coleta. Não houve diferenças entre os grupos quanto às características gerais da população. A média de idade gestacional no grupo com EMLA foi de 39,2 ± 1,06 semanas, e no grupo placebo 38,82 ± 0,88 semanas, não havendo diferença significativa entre os grupos (p = 0,2150). Em relação ao peso de nascimento, as médias foram as seguintes: no grupo com EMLA, 3003 ± 325,26g e no grupo placebo, 3129,17 ± 348,28g, não tendo havido diferença significativa entre os grupos (p = 0,3961). Também não houve diferenças significativas nas variáveis Apgar no 1º (p = 0,6486) e 5º (p = 0,9654) minutos de vida. Estes resultados estão demonstrados na Tabela 1.

Os resultados obtidos para SatHb expressos como média e desvio-padrão e demonstrados no Gráfico 1 foram os seguintes, iniciando pelo grupo com EMLA: SatHbPré1 (anterior à coleta), 94,13 ± 2,30% e SatHb1 (logo após a coleta) 92,38 ± 2,77%; tendo sido verificada uma diferença estatisticamente significativa (p = 0,0277). Na segunda coleta, não houve diferença significativa (p = 0,3454), sendo os resultados verificados os seguintes: SatHb-

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 282 11/1/2007, 09:05

Tabela 1 – Características da População Quanto à Idade Gestacional, Peso de Nascimento e Escores de Apgar no 1º e 5º Minutos de Vida

	EMLA	Placebo
Idade Gestacional (sem)*	39,20 ± 1,06	38,82 ± 0,88
Peso de Nascimento (g)*	3003,13 ± 325,26	3129,17 ± 348,28
Apgar 1' **	9 (7-10)	8 (1-10)
Apgar 5' **	9 (8-10)	9 (8-10)

* Valores expressos como média e desvio-padrão.
** Valores expressos como mediana e valores mínimo e máximo.

Pré2 (pré coleta), 94,43 ± 3,21% e SatHb2 (pós coleta) 92,88 ± 2,23%. As variações percentuais foram respectivamente para a primeira e para a segunda coleta: -1,86% e -1,64%. No grupo placebo, os resultados foram: SatHbPré1, 94,58 ± 3,00% e SatHb, 92,67 ± 3,60; com significância limítrofe (p = 0,0844). Na segunda coleta, a diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,0129), e os valores SatHbPré2, 93,92 ± 2,07% e SatHb2, 90,73 ± 3,50%, sendo as variações percentuais para cada uma das coletas: -2,01% e -3,51%, respectivamente.

Os resultados obtidos para freqüência cardíaca estão demonstrados na Tabela 2, expressos em batimentos por minuto (bpm), como mediana e valores mínimo e máximo. Em ambos os grupos, nas duas coletas observou-se uma redução na mediana da freqüência cardíaca medida imediatamente antes da coleta (FCPré 1 e 2) em relação à medida imediatamente após a coleta (FC1 e 2). Porém, no grupo placebo, na segunda coleta, observou-se uma maior queda da FC, em relação à primeira, essa foi a única diferença significativa encontrada (p = 0,0069).

Os resultados das dosagens hormonais estão demonstrados na Tabela 3, expressos como mediana e valores mínimo e máximo. A única diferença significativa (p = 0,0263) encontrada foi entre os grupos, para a variável cortisol na segunda coleta, ou seja, sessenta minutos após o estímulo doloroso, considerado como a primeira coleta. Entretanto, dado à grande variabilidade dos valores de cortisol encontrados no grupo placebo, foram feitos novos testes estatís-

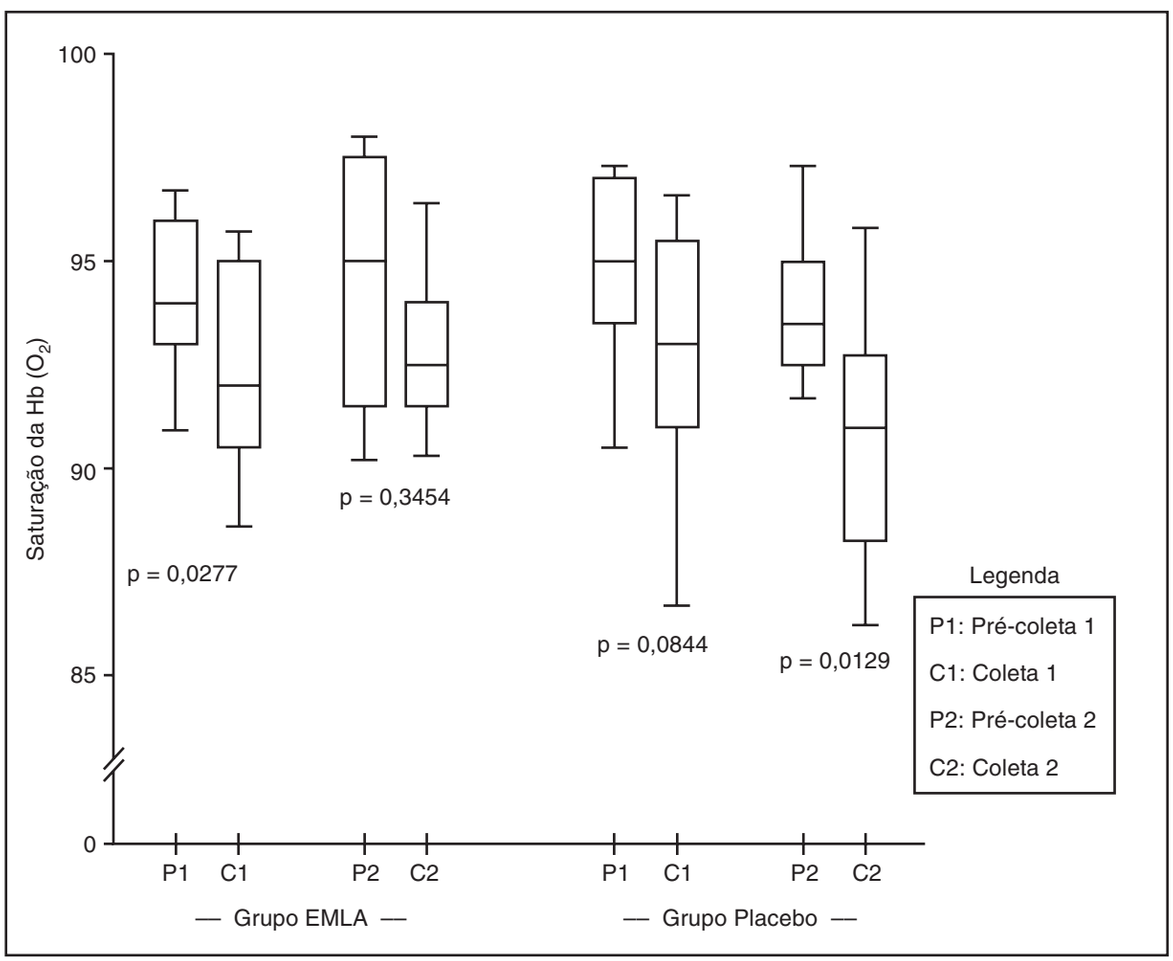


Gráfico 1 – Variação da Saturação Transcutânea da Hemoglobina Antes e Após cada Coleta.

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 283 11/1/2007, 09:05

Tabela 2 – Valores de Mediana para Freqüência Cardíaca* Antes e Após Cada Coleta

	EMLA	Placebo	P
FCPré1+	115,50 (66 - 127)	103,00 (73 – 178)	0,757
FC1++	111,00 (79 – 168)	102,50 (60 – 184)	0,297
P	0,1235	0,7837	
FCPré2+	122,00 (68 – 140)	121,50 (72 – 157)	0,832
FC2++	106,00 (71 – 147)	101 (73 – 150)	0,649
P	0,7353	0,0069	

*Valores expressos em batimentos por minuto, como mediana e valores mínimo e máximo.
+FCPré1 e 2: Freqüência cardíaca imediatamente antes de cada coleta.
++FC1 e 2: Freqüência cardíaca imediatamente após cada coleta.

ticos que não confirmaram essa diferença.

Nenhum paciente em que se utilizou o EMLA apresentou sinais clínicos de metemoglobinemia. Foram realizadas dosagens de MetHb em 13 pacientes, sendo 5 do grupo EMLA e 8 do grupo placebo. Os resultados foram os seguintes: grupo EMLA: 2,70 ± 1,19% e grupo placebo: 4,05 ± 1,93%, valores expressos em média e desvio-padrão. Não houve diferença significativa entre os grupos (p = 0,2409). Não se observou nenhum tipo de efeito colateral local (eritema, branqueamento, lesões purpúricas) ou sistêmico, inclusive cianose, nos pacientes que utilizaram o anestésico.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Neste estudo tomamos algumas precauções que conferem ao método maior poder estatístico. Procurou-se minimizar possíveis vícios de seleção selecionando-se pacientes de uma mesma população, com os mesmos motivos de coleta sangüínea e com o risco de necessitar coletar sangue igual para ambos os grupos. Portanto, não houve diferenças sistemáticas entre os grupos.

Os recém nascidos selecionados estavam dentro de uma faixa relativamente estreita de tempo de vida; com isso se pretendeu reduzir diferenças prováveis nas respostas endocrinometabólicas e cardiorrespiratórias, especialmente secreção de cortisol e variação da freqüência cardíaca. Com esse procedimento, objetivou-se diminuir a possibilidade de ocorrerem vícios de confusão na análise dessas variáveis.

Os resultados obtidos das variáveis concernentes às características da população, idade gestacional, peso de nascimento, escores de Apgar nos 1º e 5º minutos de vida, confirmam que os recém-nascidos que compuseram o estudo provinham de uma mesma população, sendo, portanto, perfeitamente comparáveis entre si.

Recém-nascidos respondem à dor com alterações fisiológicas e comportamentais e a magnitude da resposta é relacionada à quão invasivo for o procedimento (21).

Um dos procedimentos realizados com bastante freqüência em unidades neonatais é a coleta sangüínea por punção venosa, em geral, sem manejo preventivo da dor.

Embora esteja claramente demonstrada a eficácia do EMLA em punções venosas em crianças (18-25), seu uso ainda não foi suficientemente estudado em neonatos, e os resultados são inconclusivos (21). Em neonatos a termo, Larsson et al., avaliando mímica facial e duração do primeiro choro, e Lindh et al., estudando a variabilidade da freqüência cardíaca e do choro (21), encontraram evidências de que o EMLA havia sido eficaz na prevenção da dor de punções venosas. Mucignat et al. (22) encontraram que o EMLA foi mais eficaz em injeções subcutâneas de eritropoietina, quando associado à administração oral de sacarose. Acharya et al. (21) não encontraram diferenças comportamentais ou fisiológicas entre placebo e EMLA em venopunções em prematuros.

As respostas cardiorrespiratórias do recém-nascido à dor são bem conhecidas, tanto em eventos dolorosos maiores como com estímulos considerados menores, tais como coleta sangüínea por lancetagem do calcanhar e punção venosa.

Uma das variáveis que se alteram na vigência de dor é a saturação da hemoglobina medida transcutaneamente. Estudos têm demonstrado que ocorre uma queda da SatHb em neonatos expostos a procedimentos dolorosos, tais como circuncisão (1, 6, 9, 16), punção lombar (6, 9), entubação traqueal (1, 6) e coleta sangüínea por punção no calcanhar (17). Rawlings e cols. (16) demonstraram que em neonatos circuncisados, com anestesia local, foram evitados decréscimos importantes na SatHb; resultados semelhantes, envolvendo também outros indicadores de dor, foram relatados por Taddio e cols. em revisão de artigos publicados, utilizando a *Cochrane Database Syst Rev* (24). Pokela (9) concluiu que o alívio da dor com o uso de opióides durante procedimentos de rotina (aspiração traqueal, pesagem, banho, etc.) em neonatos em ventilação mecânica reduziu a duração da hipoxemia e distúrbios associados. Em nos-

Tabela 3 – Valores de Medianas para Cortisol*e Insulina** Basais e Após Estimulação Dolorosa

	EMLA	Placebo	p
Cortisol 1†	2,85 (1,4 – 4,6)	3,90 (0,99 – 37,5)	0,2473
Cortisol 2‡	3,25 (1,6 – 14,1)	9,00 (3,8 – 33,8)	0,0263
P	0,6241	0,4446	
Insulina 1†	3,75 (0,65 – 9,60)	2,66 (0,50 – 9,10)	0,1593
Insulina 2‡	6,85 (0,55 – 13,50)	3,80 (0,55 – 10,20)	0,4499
P	0,3105	0,2604	

*Valores expressos em ìg%, como mediana e valores mínimo e máximo.
**Valores expressos em UI/ml, como mediana e valores mínimo e máximo.
†Valores basais.
‡Valores após estimulação dolorosa.

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 284 11/1/2007, 09:05

so estudo, na primeira coleta encontramos decréscimo significativo (p = 0,0277) da SatHb da magnitude de -1,86% no grupo tratado com EMLA, e no grupo placebo, -2,01% com significância limítrofe (p = 0,0844). Já na segunda coleta, houve uma diminuição significativa da SatHb (p = 0,0129) somente no grupo placebo, de -3,51%.

A queda da SatHb poderia indicar que os RN's estavam sendo expostos a um procedimento doloroso, o que era esperado no grupo placebo, mas não no grupo de pacientes, em princípio, anestesiados com EMLA. Portanto, poderíamos ter aqui um indício da sua ineficácia para analgesia cutânea em neonatos. Alguns trabalhos (21, 33, 34) têm questionado a eficácia do anestésico em certos procedimentos, mas a maior parte mostrou que é eficaz (4, 18-25, 35, 36). Na anestesia induzida pelo EMLA, a dor é bloqueada a um nível mais profundo que as outras sensações durante todo o período. Após a remoção do creme, sua profundidade aumenta por mais trinta minutos, até o máximo de 5mm. Isto parece se dever à contínua difusão do anestésico através de um gradiente de concentração desde as camadas cutâneas mais superficiais. A penetração máxima se dá após 120 minutos da aplicação, persistindo por várias horas (27, 37). Pode-se inferir que a anestesia, na primeira coleta, não tenha ocorrido por falta de tempo para penetração do anestésico até o nível necessário para bloquear a dor da punção sangüínea e que na segunda, essa tenha sido suficiente. Portanto, o achado de diferença estatisticamente significativa em ambas coletas no grupo placebo sugere que realmente os RNs estavam sentindo dor pela punção sangüínea e que, no grupo com EMLA, após 120 minutos da aplicação, que, como já dito, é o tempo em que se dá a penetração máxima, a dor tenha sido abolida, o que vai ao encontro dos achados em punções venosas em neonatos de Lindh e cols. e Acharya e cols. (21).

Outra variável cardiorrespiratória avaliada, secundariamente, em nosso estudo foi a freqüência cardíaca. A alteração mais encontrada em neonatos submetidos a procedimentos dolorosos é um aumento em relação à freqüência basal (1, 2, 6, 10, 16, 21). Em nosso estudo, não se observaram alterações significativas na FC no grupo com anestésico, o que pode indicar que esse tenha sido eficaz, embora o tamanho amostral não tenha sido calculado para identificar diferença significativa para essa variável e, portanto, a amostra possa não ter sido grande o suficiente para que a diferença fosse observada. No grupo placebo, na primeira coleta, houve um ligeiro decréscimo na FC medida logo após a punção, em relação à basal, que não foi significativo; porém, na segunda, ocorreu uma queda significativa (p = 0,0069). Inicialmente, pode-se considerar que esse seja um achado contrário àqueles relatados em diversos trabalhos que mostram aumento após o estímulo doloroso. Em geral, isto ocorre em procedimentos mais invasivos e na sua fase mais contundente (9). Johnston (10) demonstrou que de acordo com o momento e tempo em que a freqüência é medida, pode haver uma diminuição como primeiro sinal de resposta à dor. Nossas medidas foram feitas imediatamente após o final da coleta, e por um tempo muito curto sem registro da evolução. Portanto, é possível que a dor causada pela coleta sangüínea tenha, primeiramente, levado a uma diminuição da FC, no grupo placebo, e que se a variação houvesse sido acompanhada por um período maior, essa tivesse aumentado; e no grupo com EMLA, há indícios de que a dor foi bloqueada, embora, como já dito, a amostra possa não ter sido suficiente para identificar a diferença.

Outra consideração que se pode fazer, é que há indícios sugestivos de um possível efeito de memória imediata à dor, induzido pela primeira coleta. Isso pode ser inferido pelo fato de que as alterações significativas em ambas as variáveis fisiológicas estudadas ocorreram, no grupo placebo, na segunda coleta, de forma mais intensa em relação à primeira. O esperado seriam respostas muito semelhantes em ambas as coletas, pois o estímulo potencialmente doloroso era o mesmo. Existem evidências claras que recém-nascidos saudáveis têm uma capacidade de discriminar e relembrar percepções sensoriais muito mais desenvolvida do que se julgava anteriormente (38). Há hoje evidências muito fortes de que neonatos expostos a experiências dolorosas durante o período neonatal respondem diferentemente dos não expostos a eventos dolorosos subseqüentes (4, 35). Recentemente, Taddio e cols. (39) demonstraram que neonatos de mães diabéticas que foram submetidos a diversas punções no calcanhar para acompanhamento de glicemia reagiram de forma mais exacerbada que RNs normais quando expostos à venopunção para coleta de sangue para realização de testes de triagem neonatal. Embora os indícios em nosso estudo sejam de que esse fenômeno possa ter ocorrido, é necessário que se faça estudos mais aprofundados e com tamanho amostral maior.

Não se esperava encontrar diferenças significativas para as alterações hormonais entre os grupos, pois um único estudo citado na literatura (1, 2) envolvendo um estímulo doloroso potencialmente pequeno, punção venosa, mostrava somente uma alteração plasmática de renina, sem alteração dos níveis de outros hormônios. Em princípio, os nossos achados estão em acordo com os dados da literatura até o presente momento. Não obstante, é possível que em havendo variação hormonal induzida pelo estresse da dor provocada pela coleta sangüínea, essa se processe em um nível que o estudo não pôde identificar, ou porque não houve tempo suficiente para detectar a modificação, ou pelo tamanho da amostra.

A maior contra-indicação para o uso do EMLA em RNs é o risco potencial de desenvolvimento de metemoglobinemia, decorrente de um metabólito da prilocaína, a ó-toluidina; a MetHb, *in vitro*, é formada de forma rápida e proporcionalmente à concentração do EMLA no sangue (40). Este risco é, em princípio, maior no neonato em função de uma menor atividade da enzima que faz a conversão da metemo-

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 285 11/1/2007, 09:05

globina à hemoglobina, a citocromo B5 redutase (metemoglobino-redutase), que apresenta uma atividade deficiente em neonatos (26, 28). Entretanto, à exceção de 3 casos relatados de metemoglobinemia em RNs (28, 41, 42), que apresentavam características peculiares, não há registros de casos de metemoglobinemia com manifestações clínicas em neonatos. O que alguns estudos (18, 26, 27, 34, 36, 41) têm demonstrado é um aumento estatisticamente significativo nos níveis de MetHb em RNs após o uso do EMLA, mas sem repercussões clínicas, sendo que em outro estudo de Taddio e cols. (42) em prematuros, não houve diferença nos níveis de MetHb entre os grupos, o que foi confirmado em metanálise feita por Brady e cols. (23), que encontraram níveis de metemoglobina dentro dos limites normais. Em nosso estudo não se demonstrou aumento dos níveis de MetHb nos pacientes que utilizaram o EMLA e nenhuma manifestação clínica de metemoglobinemia, mesmo nos pacientes em que não se conseguiu fazer a dosagem. Portanto, os presentes resultados, não obstante os limites da amostra e o fato de este não ser o objetivo principal do estudo, sugerem que o EMLA é um anestésico local seguro para o uso em RNs, o que é corroborado pela literatura.

Portanto, do exposto anteriormente, é possível concluir que o procedimento de coleta sangüínea por punção periférica no RN é doloroso e que o neonato reage a essa dor com alterações na SatHb e FC. Estas alterações podem ser diminuídas com a aplicação preventiva do EMLA, sem risco aumentado de metemoglobinemia, desde que respeitadas recomendações básicas de segurança (27), quais sejam: não se estar utilizando nenhuma outra droga metemoglobino-indutora; a quantidade da droga não ultrapassar 2g; o creme ser aplicado em uma área total de 16cm^2 ou menos; e o tempo total de aplicação não exceder a 4 horas. O reduzido número de sujeitos da amostra indica a necessidade de estudos mais aprofundados.

E, embora não haja consenso em relação aos métodos de diagnóstico e quantificação da dor em recém-nascidos, sugere-se (4, 11, 43) que qualquer procedimento ou trauma considerado doloroso em crianças mais velhas e adultos deve ser considerado como tal no neonato, implicando, por questões humanitárias, éticas e médicas, pronta intervenção analgésica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANAND KJS, PHIL D, HICKEY PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med 1987; 317: 1321-29.
2. FITZGERALD M, ANAND KJS. Developmental neuroanatomy and neurophysiology of pain. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M eds. Pain in infants, children and adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins, 1993; p.11-31.
3. CHERMONT AG, GUINSBURG R, BALDA RCX, KOPELMAN BI. O que os pediatras sabem sobre avaliação e tratamento da dor no recém-nascido? J Pediatr (Rio J) 2003; 79(3):265-72.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. Pediatrics 2000; 105 (2):454-61.
5. MCGRATH PJ, UNRUTH AM. Measurement and assessment of paediatric pain. In: Wall PD, Melzack R eds. Textbook of Pain. 3ed. New York. Churchill Livingstone. 1994; 303-13.
6. GREISEN G, FREDERIKSEN PS, HERTEL J, CHRISTENSEN NJ. Catecholamine response to chest physiotherapy and endotracheal suctioning in preterm infants. Acta Paediatr Scand 1985; 74:525-29.
7. PORTER F. Pain assessment in children: infants. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M eds. Pain in infants, children and adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins, 1993; 87-96.
8. PROCIANOY RS. Dor no recém-nascido. J Pediatr (Rio J) 1994; 70:72-73.
9. POKELA ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. Pediatrics 1994; 93:379-83.
10. JOHNSTON CC, STRADA ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. Pain 1986; 24:373-82.
11. GUINSBURG R, KOPELMAN I, ALMEIDA MFB, MIYOSHI mH. A dor do recém-nascido prematuro submetido a ventilação mecânica através de cânula traqueal. J Pediatr (Rio J) 1994; 70:82-90.
12. SIMONS SH, VAN DIJK M, ANAND KS, 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 Nov; 157 (11):1058-64.
13. MATHEW PJ, MATHEW JL. Assessment and management of pain in infants. Postgrad Med J 2003; 79 (934):438-43.
14. KLOSOWSKI S, MORISOT C, TRUFFERT P, STORME L, LEQUIEN P, groupe d'études en néonatologie de la region Nord-Pas-de-Calais. Enquête multicentrique sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur en néonatologie dans lê Nord-Pas-de-Calais. Arch Pediatr 2003; 10 (9):766-71.
15. DUHN LJ, MEDVES JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. Adv Neonatal Care 2004; 4:126-40.
16. RAWLINGS DJ, MILLER PA, ENGEL RR. The effect of circumcision on transcutaneos pO_2 in term infants. Am J Dis Child 1980; 134:676-78.
17. JOHNSTON CC, STEVENS BJ, YANG F, HORTON L. Developmental changes in response to heelstick in preterm infants: a prospective cohort study. Dev Med Child Neur 1996; 38:438-45.
18. ENGBERG G, DANIELSON K, HENNEBERG S, NILSSON A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine cream (EMLA). Acta Anaesth Scand 1987; 31:624-28.
19. JOYCE III TH. Topical anesthesia and pain management before venipuncture. J Pediatr 1993; 122:S24-9.
20. KOREN G. Use of the eutectic mixture of local anesthetics in young children for procedural-related pain. J Pediatr 1993; 122:S30-5.
21. LINDH V, WIKLUND U, HÅKANSSON S. Assessment of the effect of EMLA during venipuncture in the newborn by analysis of heart rate variability. Pain 2000; 86:247-54.
22. MUCIGNAT V, DUCROCQ S, LEBAS F, MOCHEL F, BAUDON JJ, GOLD F. Effet analgésique de la crème Emla, du saccharose et de leur association pour les injections sous-cutanées chez le nouveau-né premature: etude prospective de 265 injections. Arch Pediatr 2004; 11:921-5.
23. BRADY-FRYER B, WIEBE N, LANDER JA. Pain relief for neonatal circumcision. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4):CD004217.
24. TADDIO A, OHLSSON K, OHLSSON A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 286 11/1/2007, 09:05

boys. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000496.
25. MANNER T, KANTO J, IISALO E, LINDBERG R, VIINAMÄKI O, SCHEININ M. Reduction of pain at venous cannulation in children with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA cram): comparison with placebo cream and no local premedication. Acta Anaesth Scand 1997; 31:735-39.
26. NILSSON A, ENGBERG G, HENNEBERG S, DANIELSON K, De VERDIER C-H. Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. Br Med J 1990; 64:72-6.
27. STEWARD DJ. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA): what is it? What does it do? J Pediatr 1993; 122: S21-3.
28. COUPER RTL. Methaemoglobinaemia secondary to topical lignocaine/prilocaine in circumcised neonate. J Paediatr Child Health 2000; 36:406-7.
29. DUSSE LMS. Estudo comparativo de métodos analíticos para dosagens de metemoglobina no sangue. Rev Brás Anal Clín 1996; 28:68-70.
30. CARLO WA. Assessment of pulmonary function. In Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infants. 6.ed. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc: 1997; p.1009-1018.
31. MARTIN RJ, FANAROFF AA. The respiratory distress syndrome and its management. In Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infants. 6.ed. St. Louis. Mosby-Year Book, Inc:1997; p.1018-1028.
32. WAGNER MB. Aspectos básicos da descrição e sumarização de informações em medicina. J Pediatr 1998; 74 (1):71-76.
33. MCINTOSH N, VAN VEEN L, BRAMEYER H. Alleviation of pain of heel prick in preterm infants. Arch Dis Child 1994; 70:F177-81.
34. LARSSON BA, JYLLI L, LAGERCRANTZ H, OLSSON GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39:1028-31.
35. TADDIO A, GOLBACH M, Ipp M, STEVENS B, KOREN G. Effect of neonatal circumcision on pain response during vaccination in boys. Lancet 1994; 344:291-92.
36. GOURRIER E, KAROUBI P, El HANACHE A, MERBOUCHE S, MOUCHNINO G, DHABHI S, LERAILLEZ J. Utilisation de la crème EMLA chez le nouveau-né à terme et prémature. Étude d'efficacité et de la tolérance. Arch Pédiatr 1995; 2:1041-6.
37. CATTERALL W, MACKIE K. Local Anesthetics. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. 9.ed. USA. Mc Graw-Hill. 1996; p.331-47.
38. JOHNSTON CC. Development of psychological responses to pian in infants and toddlers. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M eds. Pain in infants, children and adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins, 1993; p.65-74.
39. TADDIO A, SHAH V, GILBERT-MACLEOD C, KATZ J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. JAMA 2002; 288 (7):857-61.
40. BORTOLINI M, PORTO M, PROCIANOY R, OLIVEIRA JR. Avaliação *in vitro* da ação de EMLA (creme de prilocaína-lidocaína) em relação aos níveis sangüíneos de metahemoglobina. Rev Bras Anal Clín. 1997; 29:55-56.
41. GOURRIER E, LERAILLEZ J. Risque de méthémoglobinémie après apllication d'EMLA chez lês prématurés. Arch Pédiatr 1995; 2:1021-22.
42. TADDIO A, SHENNAN AT, STEVENS B, LEEDER Js, KOREN G. Safety of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of preterm neonates. J Pediatr 1995; 127:1002-5.
43. BELL SG. Assessing pain in neonates. Am J Nurs 1995; 95:15-16.

06-1709-estudo-do-efeito-do-creme.p65 287 11/1/2007, 09:05