



Acta Paulista de Enfermagem

ISSN: 0103-2100

ape@unifesp.br

Escola Paulista de Enfermagem

Brasil

Bueno, Mariana; Fumiko Kimura, Amélia; Simone Grilo Diniz, Carmen
Evidências científicas no controle da dor no período neonatal
Acta Paulista de Enfermagem, vol. 22, núm. 6, diciembre, 2009, pp. 828-832
Escola Paulista de Enfermagem
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307023847016>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Evidências científicas no controle da dor no período neonatal

Scientific evidences for managing pain in the neonatal population

Evidencias científicas en el control del dolor en el periodo neonatal

Mariana Bueno¹, Amélia Fumiko Kimura², Carmen Simone Grilo Diniz³

RESUMO

Objetivo: Identificar as revisões sistemáticas referentes ao controle da dor no neonato, catalogadas na Biblioteca Cochrane. **Métodos:** Utilizou-se os descritores *pain* e *neonate*.

Resultados: Identificou-se seis publicações. Os temas abordados foram: dor resultante de procedimentos (uma revisão); métodos não-farmacológicos para o alívio da dor (duas) e métodos farmacológicos para analgesia (três).

Conclusões: As revisões, de modo geral, apontam para a necessidade de condução de novos estudos clínicos, com amostras significativas e delineamentos adequados, para que mais evidências permitam instituir adequado controle da dor neonatal na prática clínica.

Descritores: Dor/prevenção & controle; Recém-nascido; Medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Objective: To critically analyze the systematic reviews on neonatal pain management published in the Cochrane library database.

Methods: The keywords “pain” and “neonate” were used to search the database. **Results:** Six systematic reviews were retrieved. The main themes addressed by these systematic reviews were the following: pain related to therapeutic procedures (one review), non-pharmacological approaches for pain management (two reviews), and pharmacological approaches for pain management (three reviews). **Conclusion:** The systematic reviews suggested the need for other clinical studies with larger sample size and stronger research design. These studies would provide further evidence regarding the best approaches for adequate for managing pain in the neonatal population.

Keywords: Pain/prevention & control; Infant, newborn; Evidence-based medicine.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las revisiones sistemáticas relacionadas con el control del dolor en el neonato, catalogadas en la Biblioteca Cochrane. **Métodos:** Se utilizaron las palabras clave *pain* y *neonate*.

Resultados: Se identificaron seis publicaciones. Los temas abordados fueron: dolor resultante de procedimientos (una revisión); métodos no-farmacológicos para el alivio del dolor (dos) y métodos farmacológicos para analgesia (tres). **Conclusiones:** Las revisiones, de modo general, apuntan para la necesidad de conducir nuevos estudios clínicos, con muestras significativas y delineamientos adecuados, para que nuevas evidencias permitan instituir un adecuado control del dolor neonatal en la práctica clínica.

Descriptores: Dolor/prevención & control; Recién nacido; Medicina basada en evidencia.

¹ Pós-graduanda (Doutorado) em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

² Doutora. Professora do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Psiquiátrica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutora. Professora do Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, os profissionais de saúde assumiram que o recém-nascido (RN) era incapaz de sentir dor⁽¹⁾, fato atribuído, em geral, à imaturidade do sistema nervoso central e à ausência de memória para dor. Além disso, a contra indicação do uso de opióides em neonatos justificava-se, pelo elevado risco de depressão respiratória⁽²⁾. Desta forma, RN hospitalizados foram, por muitos anos, submetidos a procedimentos dolorosos e até mesmo cirúrgicos sem qualquer cobertura analgésica.

Atualmente, pesquisas clínicas têm contribuído para o entendimento da ocorrência do fenômeno doloroso em RN, bem como para a conscientização dos profissionais com relação à dor e à necessidade de avaliação e controle, a fim de prevenir ou tratar a dor neste segmento populacional^(1,3). Assim, a partir da década de 1990 do século XX, o evento doloroso passou a ser considerado importante na assistência ao RN.

Evidências têm sido publicadas em relação ao desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida fetal e sabe-se que ele tem início com seis semanas de gestação, quando ocorre a formação e o aumento das fibras sensoriais e interneurônios no corno posterior da medula espinhal; na sétima semana gestacional, observam-se receptores sensitivocutâneos na região perioral do feto⁽⁴⁾. Este desenvolvimento prossegue durante toda a gestação, não somente do ponto de vista anatômico, mas também no que se refere à produção de substâncias endógenas envolvidas no processamento da informação dolorosa. Na vigésima semana de gestação, as vias nociceptoras ascendentes tornam-se funcionais⁽⁵⁾, o que significa que o feto torna-se apto a perceber estímulos dolorosos. Assim, todos os neonatos atendidos em unidades neonatais, sejam de alto, médio ou baixo risco, são capazes de sentir dor. Importante considerar que as vias necessárias para a modulação e a inibição da dor no neonato tanto no RN de termo como no prematuro, ainda são imaturas ao nascimento⁽⁶⁻⁷⁾. Dessa forma, a exposição ao estímulo doloroso não é acompanhada de inibição endógena eficiente da dor, o que deixa o RN mais vulnerável à sensação dolorosa.

Uma série de eventos adversos, em curto e longo prazo, resulta da ocorrência de dor no neonato. É possível destacar: alterações no metabolismo e catabolismo, utilização de reservas energéticas que seriam destinadas ao crescimento e restabelecimento do neonato para o controle da dor, alterações futuras de aspectos comportamentais, emocionais e cognitivos frente a outros episódios dolorosos, alteração de sensibilidade e de estruturas anatômicas^(4,8-9). Percebe-se, portanto, a importância do controle da dor quando se presta assistência ao RN.

É expressivo o número de produções científicas referentes ao tema “dor no período neonatal”, o que requer análise crítica das publicações. Essa análise permite verificar a qualidade dos dados disponíveis e direcionar a tomada de decisão na prática assistencial. Assim, é possível buscar evidências que possam ser implementadas, sejam relacionadas à avaliação e diagnóstico da dor neonatal ou a

intervenções efetivas para o alívio da dor, e contribuir para se estabelecer propostas de programas relacionados à prevenção, avaliação e tratamento da dor neonatal.

A prática baseada em evidências não leva em consideração a intuição, as observações não sistematizadas ou princípios patológicos⁽¹⁰⁾, mas sim os níveis de evidência científica apresentados nas publicações. Os estudos podem ser classificados nos seguintes níveis⁽¹¹⁾: o nível 1, considerado evidência forte, inclui pelo menos uma revisão sistemática de diversos estudos randomizados, controlados e bem delineados; o nível 2, evidência forte, inclui no mínimo um estudo randomizado, controlado, bem delineado e com adequado tamanho de amostra; no nível 3, são incluídos estudos bem delineados, não-randomizados, grupo pré e pós-coorte, séries temporais ou caso-controle pareado; no nível 4, são classificados os estudos não-experimentais desenvolvidos em mais de um centro ou grupo de pesquisa; no nível 5, são considerados as experiências de autoridades e especialistas, a prática clínica, e os estudos descritivos.

As revisões sistemáticas são consideradas como o melhor nível de evidência para aplicação prática de informação científica. Seu objetivo é investigar dados científicos, a fim de responder questões específicas⁽¹²⁾ e para responder às questões referentes às intervenções, as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados configuram-se como os melhores desenhos de estudos⁽¹³⁾.

Manter-se atualizado no conhecimento que vem sendo produzido no campo da neonatologia é um desafio. Nesse sentido, a revisão sistemática da base de dados Cochrane é um excelente recurso para o profissional ter acesso aos resultados de ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Estas revisões auxiliam os profissionais de saúde a conhecer o que as pesquisas revelam sobre as intervenções e práticas terapêuticas que fornecem as melhores evidências disponíveis para pautar as decisões clínicas ou alterar as práticas adotadas⁽¹⁾.

O presente estudo objetivou identificar as revisões sistemáticas referentes à dor no período neonatal, catalogadas na Biblioteca Cochrane.

MÉTODOS

A busca foi realizada na Biblioteca Cochrane, em fevereiro de 2008, utilizando-se os descritores *pain* e *neonate*, identificados nas palavras do texto. Foram localizadas 73 revisões sistemáticas completas e a partir da leitura dos títulos das publicações somente seis foram incluídas no presente estudo, por tratarem especificamente sobre dor no RN. As 67 publicações excluídas referem-se a temas diversos, como analgesia durante o trabalho de parto e parto, terapêutica medicamentosa para situações como pré-eclâmpsia e eclâmpsia, sepse neonatal, refluxo gastro-esofágico, alívio da dor durante a gestação e parto, vacinas, dentre inúmeros outros.

As variáveis analisadas nas revisões foram: objetivos da revisão, número de estudos analisados e número de estudos

incluídos e excluídos do estudo, número total de neonatos estudados e conclusões e recomendações dos autores.

RESULTADOS

Foram analisadas seis revisões sistemáticas, todas atualizadas em 2007. Dentre as publicações incluídas, as temáticas identificadas referem-se a: dor aguda resultante de procedimentos comumente realizados em neonatos (uma revisão) e estratégias de controle da dor sejam intervenções não-farmacológicas (duas) ou farmacológicas (três revisões). Os resultados foram organizados, portanto, de acordo com os temas identificados.

Dor neonatal resultante de procedimentos

Somente uma (16,7%) das revisões analisadas trata da questão da ocorrência de dor resultante de procedimentos potencialmente dolorosos. Verificar qual dos procedimentos, punção venosa ou punção de calcâneo para coletas de amostras sanguíneas, é mais doloroso no RN a termo foi o objetivo da revisão sistemática elaborada por Shah e Ohlsson⁽¹⁴⁾. A análise de cinco estudos, resultando em uma amostra total de 347 neonatos estudados, permitiu concluir que as punções venosas, realizadas por profissionais experientes, são menos dolorosas que punções de calcâneo para coletas de sangue em RN termo.

Intervenções não-farmacológicas para o controle da dor neonatal

Métodos não-farmacológicos para o alívio da dor em neonatos foram motivo de duas revisões sistemáticas disponíveis na base de dados analisada.

O objetivo da publicação de Shah et al⁽¹⁵⁾ foi verificar a efetividade da amamentação e da oferta de leite materno no alívio da dor neonatal mediante procedimentos dolorosos. Foram analisados 12 estudos, dos quais um foi excluído, perfazendo um total de 1030 RN estudados. As principais conclusões foram as seguintes: a oferta de seio materno ou de leite materno reduz a dor resultante de procedimentos dolorosos isolados quando comparados a placebo, posicionamento (aconchego no leito ou no colo) ou nenhuma intervenção. A revisão indica que outros estudos clínicos são necessários para verificar os efeitos e a segurança destas medidas em procedimentos realizados repetidamente, incluindo neonatos prematuros.

Stevens et al⁽¹⁶⁾ publicaram revisão sistemática com o objetivo de verificar a eficácia, o efeito das doses, os métodos de administração e a segurança da sacarose, oferecida oralmente, para alívio da dor aguda resultante de procedimentos dolorosos. Mediante a análise de 44 estudos, a inclusão de 21 deles com uma amostra total de 1616 neonatos, as conclusões foram as seguintes: a administração oral da sacarose é efetiva para o controle da dor em procedimentos isolados em RNs, com efeitos adversos mínimos ou ausentes; recomenda-se o uso oral de 0,012 a 0,12 g (0,05 a 0,5 ml) de solução sacarose 24%, dois minutos

antes de procedimentos dolorosos como a punção capilar no calcâneo e punção venosa, para analgesia em RN.

Entretanto, mediante a redução de apenas 20% dos escores de dor obtida nas publicações nas quais houve avaliação de dor por meio de escalas, os autores sugerem novos estudos associando outros métodos não-farmacológicos (estimulação tátil e contato pele-a-pele) e farmacológicos (morfina e citrato de fentanil) à oferta oral de sacarose, o que possivelmente potencializaria seus efeitos e resultaria em menores escores ou até mesmo ausência de dor.

Os autores fazem ainda considerações para pesquisas futuras, com relação à inclusão de número adequado de neonatos, para que se permita análise estatística de melhor significância, o uso de variáveis confiáveis e válidas para avaliação da dor, além de destacarem a necessidade de se considerar as variações particulares de cada neonato para a expressão de dor e o contexto em que a dor é experienciada. O uso das soluções de sacarose também deve ser avaliado do ponto de vista clínico, de desenvolvimento do RN e do ponto de vista econômico. Ressaltam que uso oral de sacarose merece, ainda, ser estudado em neonatos de baixo peso ao nascer, RN instáveis e até mesmo em neonatos ventilados mecanicamente.

Intervenções farmacológicas para o controle da dor neonatal

A análise de métodos farmacológicos disponíveis para o uso em neonatos foi abordada em três das revisões disponíveis na Biblioteca Cochrane e analisadas no presente estudo.

A revisão publicada por Taddio et al⁽¹⁷⁾ teve como objetivos avaliar a eficácia e a efetividade da mistura eutética de lidocaína e prilocaína (EMLA) como analgésico para circuncisão em neonatos e oferecer recomendações baseadas em evidências para a prática clínica. Foram analisados quatro estudos, sendo que três foram incluídos e um, excluído. Um total de 139 neonatos foi estudado. As principais conclusões são as seguintes: as evidências são suficientes para recomendar o uso do EMLA® em unidades onde não há tratamento realizado ou padronizado para o controle da dor decorrente da circuncisão neonatal; não se recomenda a substituição de outros tratamentos considerados efetivos, como bloqueio de nervo com infiltração local de lidocaína, pela aplicação tópica da emulsão. Considera-se o uso do EMLA® seguro quando aplicado em doses isoladas sobre a pele íntegra do RN, no que se refere à ocorrência de metahemoglobinemia.

Os autores ressaltam ainda a importância de estudos que avaliem o efeito da emulsão em outros procedimentos e em doses repetidas, além de recomendar a realização de outros estudos objetivando avaliar outros métodos de alívio da dor, a serem utilizados isolados ou combinados, na circuncisão.

Brady-Fryer et al⁽¹⁸⁾ publicaram revisão sistemática com o objetivo de verificar a efetividade e a segurança de intervenções para o alívio da dor durante a circuncisão em neonatos. Mediante análise de 42 estudos, da inclusão de 35

e exclusão de sete publicações, envolvendo um total de 1997 neonatos, os autores concluíram que: as melhores opções anestésicas para o procedimento são o bloqueio de nervo peniano e o bloqueio em anel, ambos utilizando-se infiltração subcutânea de lidocaína, o EMLA e a lidocaína tópica; o bloqueio de nervo peniano foi a intervenção estudada que apresentou os melhores resultados no que se refere ao controle da dor; o bloqueio em anel também foi eficaz ao ser comparado ao placebo e, além disso, é mais simples e mais seguro de ser realizado quando comparado ao bloqueio de nervo. O uso tópico de EMLA e lidocaína também é efetivo quando comparado ao uso de placebo, mas há dificuldades para aplicação e com relação ao longo tempo necessário para o início de seu efeito anestésico. Os autores ressaltaram, também, que intervenções como oferta oral de soluções adocicadas, analgésicos administrados por via oral e modificações no ambiente onde o procedimento é realizado não demonstraram resultados consistentes em relação à diminuição das respostas de dor resultantes da circuncisão.

A utilização de diferentes tipos de instrumentais cirúrgicos, no caso os *clamps* Mogen e Gomco, mostrou que o procedimento é realizado mais com o *clamp* Mogen, o que reduz a quantidade total de tempo de exposição à dor.

Os autores destacam que nenhuma das intervenções estudadas eliminou completamente as respostas de dor resultantes da circuncisão em neonatos e afirmam também que são necessários estudos que verifiquem a eficácia analgésica de duas ou mais intervenções combinadas para a realização de circuncisão em neonatos.

Revisão realizada por Bellù et al⁽¹⁹⁾ teve como objetivos verificar os efeitos de analgésicos opioides na ocorrência de episódios dolorosos, na duração de ventilação pulmonar mecânica, na mortalidade, no crescimento e nos desfechos neurológicos do tratamento quando comparados a neonatos não tratados ou que receberam placebo, fármacos não-opioides ou sedativos. A análise de 16 estudos, com a exclusão posterior de três publicações, considerando-se 1505 RN incluídos, possibilitou as seguintes conclusões: as evidências para recomendação do uso de opioides para neonatos ventilados mecanicamente são insuficientes; sugere-se o uso parcimonioso de opioides em RN, com base no julgamento clínico e na avaliação de dor. Para o alívio da dor, recomenda-se o uso de morfina e não o de midazolan, em função de eventos adversos menos significativos resultantes do uso deste opioide.

Os autores ressaltam, ainda, que há necessidade de conduzir estudos mais amplos e metodologicamente mais adequados; ressaltam também a importância de se realizar estudos em RN que experienciam dor durante a ventilação pulmonar mecânica e que sejam avaliados adequadamente por meio de instrumentos específicos. A necessidade de estudos em neonatos prematuros e de pesquisas que avaliem os efeitos em médio e longo prazo do uso de opioides sobre o desenvolvimento neurológico dessa população também é considerada importante pelos autores.

CONCLUSÕES

Embora haja um número elevado de publicações disponíveis acerca da temática em bases de dados como a Pubmed, o número de ensaios clínicos randomizados, com metodologia adequada e amostras mais significativas ainda é escasso, o que dificulta a elaboração de revisões sistemáticas e metanálises com evidências suficientes para recomendação de práticas.

Os resultados apresentados neste estudo confirmam este fato: ainda são escassas as evidências científicas relacionadas ao controle adequado da dor no período neonatal que possam embasar a prática clínica. Somente uma revisão sistemática abordou a questão da ocorrência de dor resultante de procedimentos comumente realizados em unidades de internação; duas revisões versaram sobre o uso de métodos não-farmacológicos para o alívio da dor decorrente de procedimentos (oferta de seio materno e oferta oral de soluções adocicadas); três revisões analisaram o tratamento farmacológico proposto para situações geradoras de dor (dois para a circuncisão e um para RN ventilados mecanicamente).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências devem ser buscadas com o objetivo de sustentar as decisões clínicas de diagnóstico, de intervenções e resultados⁽²⁰⁾. Assim, a prestação de assistência de enfermagem e dos demais profissionais de saúde com base em evidências científicas promove, não somente melhor qualidade do cuidado, mas também mais segurança ao paciente atendido.

Contudo, a aplicação de princípios da prática baseada em evidências, especificamente na enfermagem, ainda não é uma realidade, visto que a área não dispõe de pesquisas em quantidade e com as características necessárias para sustentar esta prática⁽¹⁰⁾. Ressalta-se que em referência ao controle da dor no período neonatal, esta não é uma limitação restrita apenas à enfermagem, mas o número de publicações de boa qualidade e bom nível de evidência, das diversas áreas envolvidas no cuidado ao RN, também é escasso, como evidenciado nos resultados apresentados anteriormente.

Há um elenco extenso de situações dolorosas que ainda não foram abordadas por revisões sistemáticas, a exemplo de neonatos submetidos a drenagem torácica, cateterização venosa ou arterial, procedimentos cirúrgicos, realização de curativos, entre outros. Assim como há diversos tipos de métodos, farmacológicos e não-farmacológicos, descritos na literatura como úteis para o controle da dor no RN, que ainda não foram adequadamente estudados quanto à eficácia e segurança. Os estudos sobre métodos não-farmacológicos, como a oferta do seio, de leite materno e do contato pele a pele, isolados ou aplicados conjuntamente, podem ser desenvolvidos no atual quadro da assistência no Brasil, onde o cuidado do tipo canguru é incentivado em diversos serviços.

No caso de neonatos, a prevenção e o controle da dor são ações que devem ser incorporadas às rotinas específicas das

unidades de internação, a fim de se evitar efeitos deletérios, a curto e longo prazo, resultantes de estimulação dolorosa. A equipe de enfermagem deve trabalhar com as evidências disponíveis até o momento e adequar sua prática às recomendações atuais. Contudo, deve buscar a produção de novas evidências, por meio da condução de estudos clínicos de intervenção, com amostras e análises estatísticas adequadas.

REFERÊNCIAS

1. Bieda A. Where are the data?: applying evidence to neonatal care. *Nurs Womens Health*. 2007;11(3):316-8.
2. Jorgensen KM. Pain assessment and management in the newborn infant. *J Perianesth Nurs*. 1999;14(6):349-56.
3. Franck LS. Some pain, some gain: reflections on the past two decades of neonatal pain research and treatment. *Neonatal Netw*. 2002;21(5):37-41.
4. Van de Velde M, Jani J, De Buck F, Deprest J. Fetal pain perception and pain management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):232-6.
5. Simmons SH, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):227-31.
6. Anand KJ. A fisiologia da dor em lactentes e crianças. *Anais Nestlé*. 2000;59:1-13.
7. Guinsburg R, Balda RCX. Dor em neonatologia. In: Teixeira MJ, editor. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio; 2003. p. 548-54.
8. 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. Canadian Paediatric Society. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231-41. Erratum in: *Pediatrics*. 2007;119(2):425.
9. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(4):268-75.
10. Galvão CM, Sawada NO, Rossi LA. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. *Rev Latinoam Enferm*. 2002;10(5):690-5.
11. Gray JAM. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions. New York: Churchill Livingstone; 1997.
12. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):376-80. Comment in: *Ann Intern Med*. 1997;126(5):389-91.
13. Jull A. Evaluation of studies of assessment and screening tools, and diagnostic tests. *Evid Based Nurs*. 2002;5(3):68-72.
14. Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001452. Review.
15. Shah PS, Aliwalas LL, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
16. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software
17. Taddio A, Ohlsson K, Ohlsson A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
18. Brady-Fryer B, Wiebe N, Lander JA. Pain relief for neonatal circumcision. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
19. Bellù R, Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
20. Cruz DALM, Pimenta CAM. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. *Rev Latinoam Enferm*. 2005;13(3):415-22.