

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

RAQUEL RODRIGUES DE FREITAS

**A AMAMENTAÇÃO E O LEITE MATERNO PARA O ALÍVIO DA DOR
DE PROCEDIMENTOS EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

GOIÂNIA, 2019

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

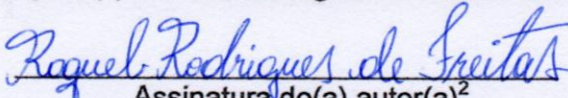
Nome completo do autor: Raquel Rodrigues de Freitas

Título do trabalho: A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: revisão sistemática

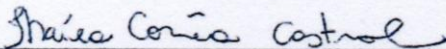
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 15 / 07 / 19

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

RAQUEL RODRIGUES DE FREITAS

**A AMAMENTAÇÃO E O LEITE MATERNO PARA O ALÍVIO DA DOR
DE PROCEDIMENTOS EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
da Faculdade de Enfermagem da Universidade
Federal de Goiás para obtenção de título de
Mestre em Enfermagem.*

Área de concentração: A Enfermagem no cuidado à saúde humana

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica para o
cuidar em saúde e enfermagem

Orientadora: Prof^a Dr^a Thaíla Corrêa Castral

GOIÂNIA, 2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Freitas, Raquel Rodrigues de

A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: [manuscrito] : revisão sistemática / Raquel Rodrigues de Freitas. - 2019.

128 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Dr^a. Thaíla Corrêa Castral.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Enfermagem (FEN), Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Recém-Nascido Pré-termo. 2. Manejo da Dor. 3. Amamentação.
I. Castral, Dr^a. Thaíla Corrêa, orient. II. Título.

CDU 616-083



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata da Sessão de Defesa de Dissertação de Raquel Rodrigues de Freitas, que confere o título de Mestre em Enfermagem, na área de concentração "A Enfermagem no Cuidado da Saúde Humana".

Ao vinte e nove dias do mês de julho, a partir da 13h30min, no Miniauditório do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Enfermagem, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **"A AMAMENTAÇÃO E O LEITE MATERNO PARA O ALÍVIO DA DOR DE PROCEDIMENTOS EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO: REVISÃO SISTEMÁTICA"**. Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora Thaíla Corrêa Castral (PPGENF/FEN/UFG), com a participação dos demais membros da Banca Examinadora, Professora Doutora Mariana Bueno (The Hospital for Sick Children -Toronto/Canadá), membro titular externo; cuja participação ocorreu por Web Conferência, e a Professora Doutora Marcela Maria Faria Peres Cavalcante (PUC/GO). Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação tendo, a candidata, sido **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados Professora Doutora Thaíla Corrêa Castral, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos vinte e nove dias do mês de julho.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Thaíla Corrêa Castral, Professor do Magistério Superior**, em 29/07/2019, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Bueno, Usuário Externo**, em 29/07/2019, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCELA MARIA FARIA PERES CAVALCANTE, Usuário Externo**, em 29/07/2019, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0779159** e o código CRC **B7C0A90B**.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cristiano e Sirlene.

Por anos de sacrifício e dedicação.

Por serem os guias no caminho que tenho trilhado.

Pelo amor incondicional que graciosamente foi me dado.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Eu sei que palavras não serão suficientes para expressar a minha alegria na conclusão deste trabalho, e principalmente, o sentimento de gratidão que tenho por todos aqueles que de alguma forma contribuíram para sua realização.

Agradeço ao Senhor Jesus Cristo, por tudo. Pela vida, quando não merecia nascer. Pela salvação, quando merecia perecer. Pelo amor, quando merecia juízo. Pela bondade, quando merecia sofrer. Não há palavras para dizer o quanto sou grata a tudo o que o Senhor me concedeu. Por cada momento da minha vida, e por cada pessoa que foi colocada nela. A Ti seja honra e o louvor para todo o sempre.

Agradeço a minha orientadora, Prof^a Dr^a Thaíla Corrêa Castral, pela sua confiança em dividir comigo não somente sua experiência, mas o momento muito especial de sua vida. Por compartilhar seu conhecimento que irá me guiar na minha vida profissional. Pela orientadora maravilhosa que tive o privilégio de ter durante os dois anos de mestrado. Pela paciência e respeito que sempre recebi. Sou imensamente grata e honrada por ser sua orientanda.

Agradeço as professoras, Dr^a Mariana Bueno, Dr^a Marcela Maria Farias Peres Cavalcante, Dr^a Lillian Varanda Pereira e Dr^a Laiane Medeiros Ribeiro por terem aceitado participar da minha banca de qualificação e de defesa, como titulares e suplentes. Pela experiência, conhecimento e sugestões que contribuíram grandemente para a melhoria do trabalho. Somente Deus poderá recompensar.

Agradeço aos meus pais, Cristiano e Sirlene, por todo o amor e carinho que me foi dado. Pelas palavras de conforto e de ânimo que sempre me motivaram a nunca desistir dos meus sonhos. Minha eterna gratidão e amor.

Agradeço a minha irmã, Isabella Cristina, pelo companheirismo e torcida que sempre recebi.

Agradeço a toda minha família, pelos valores e princípios que ensinaram. Por ser o meu tesouro mais valioso. Aos meus avôs Antônio Rodrigues (in memoriam), Antônio Carlos, Marçalina e Germana, pelas orações. Pelas palavras sábias que somente anos de vida podem produzir. Pelo o exemplo que sempre me deram e que foi o farol nos momentos de muita escuridão. Aos meus tios e primos, pela base sólida que sempre pude me apoiar. Pela torcida e amor.

Agradeço as minhas belas amigas, Paulie Marcelly, Prscielle Karla e Romilda Rayane, pela a amizade que surgiu durante a graduação, mas que continuará para toda a vida. Pelo apoio e carinho. Pelas muitas palavras de ânimo que foram como bálsamo para um coração cansando e desanimado. Todas vocês são um presente precioso que recebi de Deus.

Agradeço a todos da PPGENF/FEN, pelo auxílio e suporte. Por proporcionar aos discentes condições favoráveis para nossa aprendizagem.

Agradeço aos meus colegas da pós, pelo apoio e a oportunidade de compartilhar com vocês esses dois anos de mestrado.

Agradeço a CAPES, pelos meses de bolsa, que me permitiu maior dedicação à pesquisa.

Minha gratidão a todos.

“Todo mundo é capaz de dominar uma dor, exceto quem a sente.”

William Shakespeare

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO	13
ABSTRACT	14
RESUMEN	15
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Prematuridade e epidemiologia da dor neonatal	16
1.2. Processamento da dor aguda e suas consequências para o recém-nascido	21
1.3. Avaliação e gerenciamento da dor neonatal	27
1.4. Amamentação e leite materno para o alívio da dor neonatal	33
2. OBJETIVOS	41
2.1. Objetivo	41
3. METODOLOGIA	42
3.1. Tipo de estudo	42
3.2. Pergunta da revisão, critérios de elegibilidade	43
3.2.1. População alvo	44
3.2.2. Intervenção	44
3.2.3. Grupo comparador	44
3.2.4. Desfechos avaliados	45
3.3. Busca dos estudos	45
3.4. Seleção dos estudos	47
3.5. Coleta dos dados	47
3.6. Síntese dos dados	48
3.7. Avaliação da qualidade dos estudos	48
4. RESULTADOS	50
4.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	51

4.2. Característica dos estudos	54
4.3. Amamentação	56
4.4. Leite materno	60
4.4.1. Leite materno na punção de calcâneo	60
4.4.2. Leite materno no exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade	67
4.4.3. Leite materno na aspiração de vias aéreas	70
4.4.4. Leite materno na remoção de fita adesiva e punção venosa	73
5. DISCUSSÃO	76
5.1. Implicações para a prática clínica	87
5.2. Implicações para pesquisas futuras	88
5.3. Limitações	89
6. CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICE	105
APÊNDICE 1	106
APÊNDICE 2	115
APÊNDICE 3	118
APÊNDICE 4	119
APÊNDICE 5	120
APÊNDICE 6	121
ANEXO	123
ANEXO 1	124
ANEXO 2	126
ANEXO 3	128

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Fluxograma da busca e seleção dos estudos	50
Figura 2:	Gráfico do risco de viés: Avaliação de risco de viés para cada domínio e as respectivas porcentagens dos estudos incluídos na revisão.	52
Figura 3:	Avaliação individual da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão.	53
Quadro 1:	Estratégia para formulação da pergunta clínica	43
Quadro 2:	Estratégia de busca na MEDLINE	46
Quadro 3:	Síntese dos estudos que investigaram o uso da amamentação para o alívio da dor durante punção de calcâneo em recém-nascidos pré-termo.	59
Quadro 4:	Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para o alívio da dor durante a punção de calcâneo em recém-nascidos pré-termo.	65
Quadro 5:	Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para alívio da dor durante o exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos pré-termo.	69
Quadro 6:	Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para redução da dor durante a aspiração de vias aéreas em recém-nascidos pré-termo.	72
Quadro 7:	Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para redução da dor em recém-nascidos pré-termo submetidos à retirada de fita adesiva e punção venosa.	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BIIP	<i>Behavioral Indicators of Infant Pain</i>
BPSN	<i>Bernese Pain Scale for Neonates</i>
CENTRAL	<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CF	Contenção facilitada
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CPP	Contato pele a pele
DAN	<i>Douleur Aigue Nouveau-né score</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência cardíaca
FLACC	<i>Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability</i>
FR	Frequência respiratória
HPA	hipotálamo-hipófise-adrenal
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IBCS	<i>The Infant Body Coding System</i>
IC	Idade corrigida
IG	Idade gestacional

LILACS	Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe
LM	Leite materno
MD	Diferença média
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MT	Musicoterapia
NFCS	<i>Neonatal Facial Coding System</i>
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Score</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
N-PASS	<i>Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAIN	<i>Pain Assessment in Neonates</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PIBBS	<i>The Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale</i>
PICC	Cateter central de inserção periférica
PICO	<i>Population/Intervention/Comparator/Outcomes</i>
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i>
PIPP-R	<i>Premature Infant Pain Profile Revised</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>

PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
RN	Recém-nascido
RNAT	Receém-nascido a termo
RNPT	Recém-nascido pré-termo
ROP	Exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade
SaO ₂	Saturação de oxigênio
SNN	Sucção não nutritiva
SUN	<i>Scale for Use in Newborns</i>
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os recém-nascidos pré-termos em Unidade de Terapia Intensiva são expostos a diferentes procedimentos dolorosos. Recomenda-se que unidades que prestam assistência a esta população devem estabelecer um programa de manejo da dor, que inclui intervenções analgésicas não farmacológicas. A amamentação em recém-nascido a termo é efetiva na redução de respostas à dor, porém as evidências para os pré-termos ainda são inconclusivas. **OBJETIVO:** Avaliar e sintetizar a literatura quanto às evidências da efetividade da amamentação ou do leite materno como intervenções não farmacológicas para o manejo da dor aguda procedural em recém-nascidos pré-termo. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2011 a 2018, nos idiomas inglês, espanhol e português. Busca realizada conforme o acrônimo PICO, com a pergunta de pesquisa: “A amamentação e o leite materno são efetivos no manejo da dor aguda de procedimentos em recém-nascidos pré-termos comparados a outros métodos não farmacológicos?”. O desfecho avaliado foi a dor, considerando pelo menos um dos seguintes resultados: escore das escalas de avaliação da dor e avaliação dos indicadores fisiológicos e comportamentais de dor além de outros indicadores. A busca realizada nas bases de dados eletrônicas do MEDLINE, CENTRAL e LILACS, utilizando termos controlados para recém-nascido pré-termo, dor, amamentação, leite materno e ensaio clínico randomizado. A qualidade metodológica foi avaliada por meio do instrumento da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. **RESULTADOS:** Foram incluídos 15 estudos, dois avaliaram o uso da amamentação (128 recém-nascidos pré-termos) e treze (1.026 recém-nascidos pré-termos), o uso do leite materno como intervenção analgésica. O desfecho avaliado na maioria dos estudos (n=12, 80%) foi o escore da escala PIPP, e os procedimentos dolorosos estudados foram à punção de calcâneo, exame oftalmológico para retinopatia da prematuridade, aspiração de vias aéreas, remoção de fita adesiva de curativo e punção venosa. **CONCLUSÃO:** A amamentação apresenta efeito analgésico na punção de calcâneo para recém-nascidos pré-termos tardios que demonstram habilidade para amamentar. Não apresentou diferenças significativas de efeito em relação à sucção não nutritiva e a sacarose 24%. O leite materno apresenta efeito superior em relação à água e sem tratamento, e demonstra melhores resultados quando combinado à sucção não nutritiva, posição canguru e enrolamento, sendo recomendado para redução da dor de punção de calcâneo. Estudos devem ser feitos para investigar outros fatores que interferem na eficácia da amamentação, como fatores maternos e tempo de mamada, além da investigação de diferentes dosagens de leite que garantem o melhor dose/efeito para promover analgesia.

Palavras-chave: Recém-Nascido Pré-termo; Manejo da Dor; Amamentação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Preterm newborns in the Intensive Care Unit are exposed to different painful procedures. It is recommended that units providing care to the newborn should establish a pain management program, which includes non-pharmacological analgesic interventions. Breastfeeding in full-term newborns is effective in reducing pain responses, but the evidence for preterms is still inconclusive. **OBJECTIVE:** To evaluate and synthesize the literature on the evidences of the effectiveness of breastfeeding or breast milk as non-pharmacological interventions for the management of acute procedural pain in preterm newborns. **METHODS:** Systematic review of randomized clinical trials published between 2011 and 2018 in English, Spanish and Portuguese. Search performed according to the acronym PICO, with the research question: "Are breastfeeding and breast milk effective in the management of acute pain of procedures in preterm newborns compared to other non-pharmacological methods?". Pain was assessed as the predicted value, considering at least one of the following results: scoring of pain assessment scales and evaluation of physiological, behavioral pain indicators or other indicators. The search performed in the electronic databases of MEDLINE, CENTRAL and LILACS, using controlled terms for preterm newborn, pain, breastfeeding, breast milk and randomized clinical trial. Study methodological quality was assessed using the Cochrane Collaboration tool for bias risk assessment from randomized clinical trials. **RESULTS:** Fifteen studies were included, and two evaluated the use of breastfeeding (128 preterms) and thirteen (1026 preterms) the use of breast milk as an analgesic intervention. The endpoint evaluated in most of the studies (n= 12, 80%) was the PIPP score. The painful procedures examined were heel puncture, ophthalmologic examination for retinopathy of prematurity, aspiration of the airways, removal of adhesive tape from dressing and venipuncture. **CONCLUSION:** Breastfeeding has an analgesic effect on heel puncture for late preterm newborns that demonstrate ability to breastfeed. It did not present significant differences in relation to the nonnutritive suction and sucrose 24%. Breast milk has a superior effect in relation to water and no treatment, and it shows better results when combined with nonnutritive suction, kangaroo position and enrollement, and is recommended for pain reduction during heel puncture. Studies should be done to investigate other factors that interfere with the efficacy of breastfeeding, such as maternal factors and breastfeeding time, and in addition to investigate different dosages of milk that ensure the best dose / effect to promote analgesia.

Keywords: Preterm newborn; Pain management, Breastfeeding.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos están expuestos a diferentes procedimientos dolorosos. Se recomienda que las unidades que brindan atención a esta población establezcan un programa de manejo del dolor que incluya intervenciones analgésicas no farmacológicas. La lactancia materna en recién nacidos a término es eficaz para reducir las respuestas al dolor, pero la evidencia de los prematuros todavía no es concluyente. Para evaluar y resumir la literatura como evidencia de la eficacia de la enfermería o la leche materna y las intervenciones no farmacológicas en el tratamiento del dolor agudo de procedimiento en los recién nacidos prematuros. **MÉTODOS:** Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios publicados entre 2011 y 2018 en inglés, español y portugués. Buscar realiza como PICO, con la pregunta pesquisa: "La lactancia materna y la leche materna son eficaces en el tratamiento del dolor agudo de procedimiento en los recién nacidos prematuros en comparación con otros métodos no farmacológicos?". El resultado evaluado fue el dolor, considerando al menos uno de los siguientes resultados: puntuación de escalas de evaluación del dolor y evaluación de indicadores de dolor fisiológicos, conductuales u otros indicadores. La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas de MEDLINE, CENTRAL y LILACS, utilizando términos controlados para recién nacidos prematuros, dolor, lactancia materna, leche materna y ensayos clínicos aleatorizados. La calidad metodológica se evaluó mediante la herramienta de colaboración de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorios. **RESULTADOS:** Se incluyeron quince estudios, dos evaluaron el uso de la lactancia materna (128 prematuros) y trece (1026 prematuros) el uso de la leche materna como una intervención analgésica. El punto final evaluado en la mayoría de los estudios (n= 12, 80%) fue la puntuación PIPP. Los procedimientos dolorosos examinados fueron punción en el talón, examen oftalmológico para detectar retinopatía del prematuro, aspiración de las vías respiratorias, extracción de cinta adhesiva del vendaje y punción venosa. **CONCLUSIÓN:** La lactancia materna presenta un efecto analgésico en la punción del calcáneo para los prematuros tardíos que demuestran la capacidad de amamantar. No presentó diferencias significativas de efecto en relación a la succión no nutritiva y sacarosa 24%. La leche materna tiene un efecto superior en relación con el agua y ningún tratamiento, y muestra mejores resultados cuando se combina con succión no nutritiva, posición de canguro y devanado, y se recomienda para reducir el dolor de la punción del calcáneo. Se deben realizar estudios para investigar otros factores que interfieren con la eficacia de la lactancia materna, como los factores maternos y el tiempo de lactancia materna, y además de investigar diferentes dosis de leche que aseguren la mejor dosis / efecto para promover la analgesia.

Palabras clave: Recien Nacido Prematuro; Manejo del Dolor; Lactancia Materna.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Prematuridade e epidemiologia da dor neonatal

O conhecimento relacionado à área de neonatologia tem crescido consideravelmente nas últimas décadas. Em virtude do desenvolvimento tecnológico e científico, melhorias efetivas têm ocorrido nos cuidados aos recém-nascidos pré-termo (RNPT) e a termo. Tais avanços têm contribuído no aumento da sobrevivência dos RNPTs, principalmente aqueles com idades gestacionais (IG) extremas e muito baixo peso ao nascimento (SANTOS et al., 2012).

A prematuridade é definida pela *World Health Organization* (WHO, 2012) como todos os nascidos antes de 37 semanas completas de gestação ou menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual da mulher. Os RNPTs podem ser classificados, com base na idade gestacional em: pré-termo extremo (<28 semanas), muito pré-termo (28 semanas a <32 semanas) e pré-termo moderado (32 semanas a <37 semanas completas de gestação). O pré-termo moderado ainda pode ser definido como pré-termo tardio (ENGLE, 2009; WHO, 2012), quando o nascimento ocorre entre 34 semanas a <37 semanas.

Os dados estimam que, a cada ano, 15 milhões de RNs nascem prematuros e suas chances de sobrevivência variam drasticamente em todo o mundo. As complicações devido à prematuridade representam a maior causa direta de mortes neonatais, responsáveis por 35% das 3,1 milhões de mortes por ano no mundo, e um fator de risco em pelo menos 50% de todas as mortes neonatais (WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013).

Os RNPTs, principalmente aqueles com idades extremas, possuem maior risco de morbidade e mortalidade neonatal (STOLL et al., 2015; SHAH et al., 2016) além de deficiências, sequelas e atraso no desenvolvimento infantil a longo prazo (STOLL et al., 2015). Assim, apresentam uma grande necessidade de cuidados específicos durante e após a hospitalização (PROVENZI et al., 2018).

A hospitalização em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é necessária para muitos destes prematuros (GAIVA, 2006), contribuindo para a sobrevivência e promoção do neurodesenvolvimento durante esse período vulnerável (YOUNG et al., 2017). Contudo, os RNs são expostos a um ambiente altamente tecnológico e medicalizado que inclui a exposição a diferentes fontes de dor e estresse, e condições que diferem muito daquelas relativas ao ambiente intrauterino (WALKER, 2017).

O cérebro imaturo dos RNPTs sofre um profundo desajuste entre a plasticidade de um sistema nervoso em rápido desenvolvimento e a exposição frequente a diversos estímulos estressores (SCHIAVENATO; HOLSTI, 2017; PROVENZI et al., 2018), induzindo respostas bioquímicas e comportamentais significantes que alteram vários de seus sistemas, desde um crescimento cerebral alterado, a um desenvolvimento cognitivo, motor e emocional negativo (SCHIAVENATO; HOLSTI, 2017).

Neste ambiente, dentre os diferentes tipos de estímulos estressores aos quais os RNPTs são expostos, destacam-se os procedimentos dolorosos agudos com finalidade diagnóstica e terapêutica (BONUTTI et al., 2017). Os procedimentos dolorosos são definidos como aqueles que:

“... rompem a integridade corporal do recém-nascido, causando lesão na pele ou lesão da mucosa, devido à introdução ou remoção de material estranho nas vias aéreas ou no trato digestório ou urinário” (CARBAJAL et al., 2008).

Outro conceito mais amplo para procedimento doloroso em UTIN está associado à definição de *“procedural distress”*, sendo o sofrimento ou angústia procedural, caracterizado por um estímulo nocivo de natureza iatrogênica. Inclui intervenções que causam ou potencialmente causam danos (óbvios ou não), com consequências em curto e/ou longo prazo, incluindo o neurodesenvolvimento alterado e suas sequelas associadas (SCHIAVENATO; HOLSTI, 2017).

Os tipos de procedimentos dolorosos apresentam divergência entre os autores, visto que muitas vezes, esta classificação é feita por diferentes categorias profissionais baseada na avaliação clínica (CIGNACCO et al., 2008). Entre os procedimentos dolorosos mais frequentemente citados incluem-se a

punção do calcâneo, punção venosa, aspiração nasal e traqueal, remoção de adesivos, injeção subcutânea e intramuscular, inserção e remoção de drenos, inserção de tubo gástrico, exame de fundo de olho, inserção de cateter intravenoso e de cateter central de inserção periférica (PICC) (CARBAJAL et al., 2008; CIGNACCO et al., 2008; JEONG et al., 2014; BONUTTI et al., 2017; KASSAB et al., 2017).

Devido o impacto ao neurodesenvolvimento dos RNPTs, estudos têm sido produzidos para monitorar a frequência e a natureza dos procedimentos dolorosos durante a hospitalização neonatal. Além da necessidade de uma maior compreensão da influência negativa da dor associada aos procedimentos de rotina nas UTINs (KASSAB et al., 2017) bem como, o manejo para a prevenção e tratamento da mesma.

Uma revisão sistemática investigou a frequência e o tipo de procedimentos dolorosos realizados em RNs hospitalizados. Foram incluídos 18 estudos epidemiológicos que investigaram um total de 3.156 RNs, entre o período de 1995 a 2014, em 13 diferentes países. Os resultados demonstraram que nos primeiros 14 dias de vida ou de admissão hospitalar, os RNs foram submetidos de 6.832 a 42.413 procedimentos dolorosos, com média de 7,5 a 17,3 procedimentos por RN/dia (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2015).

O número de procedimentos realizados é inversamente proporcional à IG, ou seja, quanto mais imaturos os RNs, maior será a frequência de procedimentos dolorosos aos quais serão submetidos (KASSAB et al., 2017; SCHIAVENATO; HOLSTI, 2017). Estes são mais suscetíveis não somente pela sua condição clínica que requer mais intervenções, mas em decorrência de tentativas frustradas na realização das mesmas. Considerando ainda que necessitam de cuidados que demandam maior destreza e habilidade por parte dos profissionais.

Além da IG, outro fator agravante para incidência e prevalência da dor neonatal, é a utilização de intervenções de suporte contínuo que expõem os RNs à dor prolongada e contínua durante a internação, com possibilidade da não realização de avaliação e tratamento correto da dor.

A dor contínua pode ser definida como aquela que dura além do evento inicial, causando lesão tecidual, estimulação da mucosa ou inflamação (ANAND et al., 2017). Em um estudo com 6.648 RNs em 243 UTINs de 18 países europeus, os autores investigaram a hipótese de que a dor contínua não era avaliada rotineiramente durante os cuidados em UTIN, e com maiores chances entre os RNs sob ventilação mecânica do que aqueles sem suporte respiratório (ANAND et al., 2017).

O estudo mostrou que apenas 2.113 dos 6.648 RNs (31,8%) receberam avaliações de dor contínua pelo menos uma vez durante a internação. As avaliações diárias da dor ocorreram apenas em 10,4% (689/6648) dos internados, sendo 14% em ventilação traqueal (300/2138), 10,7% em ventilação não invasiva (160/1493) e 7,6% sem suporte respiratório (229/3017; $p < 0,001$).

As avaliações de dor ocorreram com maior frequência após a administração de opióides, sedativos hipnóticos e anestésicos gerais entre todos os RNs e para os traquealmente ventilados e os ventilados não invasivamente. Porém, o estudo demonstrou que mesmo entre os que recebiam infusões contínuas desses medicamentos, apenas 48% tinham avaliações de dor contínua no mesmo dia ou no dia seguinte ao início dessas drogas (ANAND et al., 2017).

A ausência de avaliação da dor se torna uma barreira para a continuidade das ações para o seu tratamento adequado pela equipe de saúde, que por fim, reflete em uma adesão baixa e inconstante desta prática clínica.

Courtois et al. (2016a) descreveram a frequência das punções de calcâneo e o seu manejo analgésico em 562 RNs de 16 UTINs na França. Durante o período médio de 7,5 dias foram observados 8.995 punções. Do total de punções, 75,2% (6.764) foram realizadas com analgesia contínua e/ou específica pré-procedimento. Prevaleceu o uso das intervenções não farmacológicas com 56,6% (5.084), sendo a soluções adocicadas (69,8%) e sucção não nutritiva (25,8%) com maior frequência. Apesar da maioria das punções terem sido realizadas com algum tipo de método para o alívio da dor, as 16 unidades avaliadas apresentaram uma variabilidade na frequência e no uso de alguma intervenção analgésica pré-procedimento (20,5% a 89%).

Os autores observaram que o menor uso de intervenções para o manejo da dor pré-procedimento nas unidades estava associado aos seguintes fatores: sexo feminino, nascimento a termo, alta gravidade da doença, ventilação traqueal ou não invasiva, ausência parental durante punção e RN sob o uso de sedação/analgesia contínua (COURTOIS et al., 2016a).

Outro estudo de Courtois et al. (2016b), analisaram a frequência das punções venosas em 495 RNs de 16 UTIN na França. Durante o período médio de oito dias foram registradas um total de 1.887 punções venosas, das quais 437 (23,2%) ocorreram enquanto o RN estava recebendo infusões contínuas de analgesia devido à ventilação traqueal e 1.434 (76%) ocorreram com analgesia pré-procedimento específico. Os métodos não farmacológicos foram utilizados em 1.337 (70,9%) desses eventos, com destaque para soluções adocicadas (58,6%).

Os autores deste estudo concluíram que mesmo com uma taxa de 76% de intervenções para o tratamento da dor pré-procedimento, a frequência foi abaixo do objetivo das diretrizes nacionais francesas, que recomendam tratamento analgésico para todos os procedimentos dolorosos. Além disso, o manejo da dor também variou bastante entre as unidades neonatais (24% a 89,9%). A sedação/analgesia contínua foi associada a um menor uso de intervenções para alívio da dor no pré-procedimento.

Quando comparados a países menos desenvolvidos, as práticas de manejo da dor neonatal ocorrem com menor frequência. Estudo realizado no Quênia (KYOLOLO et al., 2014) com 95 RNs registrou um total de 404 procedimentos dolorosos durante um período de 24 horas. Contudo, apenas um procedimento, uma injeção intramuscular, teve a sua intensidade de dor documentada em forma narrativa, "RN com muita dor". Não foi registrada nenhuma forma de analgesia para qualquer procedimento doloroso realizado no mesmo período.

Bonutti et al. (2017) realizaram em duas unidades neonatais brasileiras o dimensionamento da exposição aos procedimentos dolorosos e as intervenções analgésicas utilizadas em 89 RNPTs, durante as primeiras duas semanas de internação. Identificou-se a realização média diária de 5,37 procedimentos

dolorosos. Aqueles em ventilação invasiva foram os mais expostos (71,2%). Apenas 44,9% dos procedimentos dolorosos receberam alguma intervenção analgésica, com destaque à sacarose (78,21%) e a analgesia contínua (19,82%).

Outro estudo brasileiro analisaram a opinião e a prática profissional quanto ao uso de analgesia para procedimentos dolorosos de 202 médicos neonatologistas de quatro UTINs brasileiras, no período de 2001 a 2011 (PRESTES et al., 2016). A pesquisa demonstrou que houve um aumento no uso de analgesia em 2006, comparado com 2001. Já em 2011, em relação a 2006, houve uma redução no uso dessas intervenções nos casos de punção lombar e ventilação mecânica. Resultou que, para quase todas as situações dolorosas analisadas, houve uma estagnação ou uma redução da percepção de que os procedimentos causam dor e necessitam de manejo analgésico. E refletiu na diminuição do uso dos mesmos na prática clínica.

Assim, a capacidade de identificar a dor nas práticas relacionadas ao cuidar, que são em grande parte necessária à manutenção da vida do RNPT, reflete numa atenção maior na forma como a dor é percebida pelo o RN. E como essa relação pode interferir no quadro clínico do mesmo.

1.2. Processamento da dor aguda e suas consequências para o recém-nascido

A dor é definida pelo *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (MERSKEY; BOGDUK, 1994 apud. WILLIAMS; CRAIG, 2016).

Apesar de ser uma definição amplamente aceita e utilizada, ela é parcial, omitindo as qualidades essenciais necessárias para promoção de cuidados de saúde ideais, e não reflete ou incorpora os últimos anos de pesquisa e avanços clínicos sobre a dor (WILLIAMS; CRAIG, 2016). Assim, Williams e Craig (2016) propõem uma nova definição à dor que compreende como uma experiência

angustiante associada a dano tecidual real ou potencial, com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais.

A definição atual reconhece apenas características sensoriais e emocionais, e exclui características importantes, em particular componentes cognitivos e sociais. Estes são frequentemente considerados como característicos da dor crônica e podem ser negligenciados na compreensão da dor aguda. O IASP ao conceituar a experiência dolorosa simplesmente como “desagradável”, a torna insuficiente e potencialmente banaliza a dor mais intensa e crônica (WILLIAMS; CRAIG, 2016).

Finalmente, a subjetividade e o autorrelato são priorizados em detrimento de comportamentos não-verbais, que são fontes importantes de informação sobre dor em animais e humanos, particularmente aqueles cuja experiência subjetiva não pode ser comunicada (WILLIAMS; CRAIG, 2016), como no caso dos RNs.

Nos últimos anos os estudos científicos têm reafirmado que os RNs, principalmente os pré-termos, são mais sensíveis aos estímulos nociceptivos do que indivíduos em outras faixas etárias. Durante o período em que são submetidos à hospitalização prolongada em unidades neonatais, ocorre uma rápida proliferação neuronal e diferenciação celular no cérebro destes, como a maturação oligodendroglial, formação de sinapses, proliferação e migração neuronal cerebelar e desenvolvimento axonal (RANGER; GRUNAU, 2014).

A exposição a estímulos nocivos nesta fase é capaz de produzir intensas respostas fisiológicas, comportamentais, hormonais e metabólicas, com diversos efeitos adversos aos RNPTs (LAGO et al., 2009; WITT et al., 2016). Decorrente a um processamento da dor que envolve diferentes estruturas para a sua detecção e percepção, envolvendo basicamente três seções: sistema nervoso periférico, medula espinhal e córtex (HATFIELD; 2014).

No sistema nervoso periférico a dor é detectada por fibras nervosas, que consistem de três fibras aferentes primárias. Há as fibras A-delta (A δ) com receptores finamente mielinizados e as fibras C com receptores não mielinizados. Estas são as únicas responsáveis por transportar informações nociceptivas do

receptor periférico para as lâminas superficiais (I e II) do corno dorsal da medula espinhal. E há as fibras A-beta ($A\beta$) que transmitem inócua informação, isto é, leve toque, para lâminas mais profundas (III e IV) (HATFIELD; 2014; YOUNG et al.,2017).

O aparecimento e desenvolvimento dessas fibras se iniciam na sexta semana de gestação, e por volta da sétima semana surgem os primeiros receptores sensoriais na região perioral (OKADA et al., 2001; GUINSBURG, 2005; HATFIELD; 2014). Ao atingir a 20ª semana, as fibras estão presentes em todas as superfícies cutâneas e mucosas do feto. Na 24ª semana de gestação, o sistema nervoso periférico está desenvolvido, de forma madura e funcional (HATFIELD; 2014).

A falta de mielinização das fibras nas primeiras semanas de gestação era usada para apoiar o argumento de que o sistema nervoso do RNPT era imaturo e, portanto, incapaz de sentir dor, devido à velocidade mais lenta na condução do estímulo nociceptivo (HATFIELD; 2014; FIELD, 2017). Contudo, a velocidade diminuída é totalmente compensada pelas menores distâncias neuromusculares que são percorridas pelos impulsos nervosos no RNPT (FIELD, 2017).

Já na medula espinhal, a presença do glutamato e da taquicinina estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que fazem a mediação da transmissão nociceptiva. Acredita-se que os receptores NMDA sejam responsáveis pela sensibilização central, resultando em uma alteração do sistema nervoso central e no aumento da dor (HATFIELD; 2014).

Os RNs até 42ª semanas de gestação apresentam maiores campos do receptor NMDA, nas células do corno dorsal, que os adultos (HATFIELD; 2014). Essa expressão aumentada de receptores NMDA acentua o baixo limiar de dor do RNPT (YOUNG et al.,2017). E acredita-se que esteja associada ao aumento da vulnerabilidade do dano excitatório no cérebro do RN, resultando em uma dor mais intensa e prolongada (HATFIELD; 2014).

Ainda em nível medular, diferente das vias excitatórias (fibras aferentes), a transmissão descendente em resposta ao estímulo, ou seja, o controle inibitório,

não é funcionalmente maduro até algumas semanas após o nascimento (GUINSBURG, 2005; FIELD, 2017). A dopamina e a serotonina, moduladores da dor, não está disponível para modular a atividade nociceptiva antes das 36-40 semanas de gestação. Deste modo, os neurotransmissores da dor excitatória aferente, abundantes no momento do nascimento, não são balanceados por neurotransmissores inibitórios descendentes, o que limita a capacidade do RNPT em modular a dor (HATFIELD, 2014).

Já na oitava semana de gestação, o neocórtex fetal começa a se desenvolver, e se torna funcionalmente maduro na 22ª semana (incluindo o córtex sensório-motor, o sistema límbico, o diencéfalo, o tálamo, e as regiões do tronco encefálico) e bilateralmente sincronizado na 27ª semana (HATFIELD, 2014). Porém, é somente entre 35ª a 37ª semana de gestação que irão surgir os circuitos neurais específicos necessários para a discriminação de diferentes estímulos, como por exemplo, a distinção entre um toque e um estímulo doloroso (HATFIELD, 2014; RANGER; GRUNAU, 2014).

Assim, o RN, em especial o pré-termo, responde de forma clara ao estímulo doloroso, mas essa resposta, em vez de específica e organizada, é na sua maioria, exagerada e generalizada (GUINSBURG, 2005; HATFIELD; 2014).

Estudos em RNs têm sido realizados com intuito de identificar a resposta à dor em nível das estruturas cerebrais. As regiões cerebrais que codificam os componentes sensoriais e afetivos da dor foram examinadas por meio da ressonância magnética funcional por imagem, e comparadas com os adultos durante a aplicação de um estímulo doloroso agudo. O estudo demonstrou uma atividade cerebral significativa no RN em 18 das 20 regiões ativas no cérebro adulto, sugerindo que muitas regiões que codificam a dor em adultos também são ativas nos primeiros sete dias de vida neonatal (GOKSAN et al, 2015).

Percebe-se que a dor relacionada aos procedimentos é um evento constante na rotina do RN hospitalizado. Assim, ela se torna um sinal de alerta adaptativo de lesão tecidual, bem como, preditivo de efeitos adversos e alterações variadas. Deve, portanto, ser considerada um indicador na avaliação do sucesso ou não do tratamento ao RN hospitalizado, tal como são os

indicadores de morbidade e mortalidade aguda. Pois, a mesma tem sido associada a consequências deletérias significativas na saúde futura e na qualidade de vida desses pacientes (WALKER, 2017).

Como consequência à exposição repetida e prolongada a dor no início da vida, o RN sofre modificações no processamento subsequente da dor (HATFIELD, 2014), apresentando reações imediatas no equilíbrio entre a reatividade ao estímulo doloroso e a sua recuperação, que incluem alterações na expressão facial, estado de sono-vigília, choro (VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015) diminuição da saturação de oxigênio (SaO₂), aumento da frequência cardíaca (FC), rápidas flutuações da pressão intracraniana, aumento dos níveis de cortisol plasmático, além de estresse físico e psicológico que eleva a oportunidade de infecção através da depressão generalizada do sistema imunológico (HATFIELD, 2014).

Ao longo prazo, a exposição precoce, repetida e prolongada à dor sem o manejo adequado pode contribuir para alterações no desenvolvimento subcortical, que auxilia nos processos sensoriais, cognitivos e motores (DUERDEN et al., 2018); bem como uma hipersensibilidade na resposta à dor (BEGGS et al., 2012; HSIEH et al., 2018).

A hipersensibilidade à dor pode surgir após um único estímulo nocivo, onde os terminais nervosos periféricos mostram um brotamento extenso, resultando em hiperinervação da área previamente lesada. Em eventos dolorosos subsequentes, quando em idades maiores, os neurônios hiperinervados apresentam limiares de ativação reduzidos, do mesmo modo que as células do corno dorsal, porém, com aumento do tamanho do campo receptivo e da resposta ao estímulo supra-limiar (YOUNG et al., 2017).

A hipersensibilidade à dor foi demonstrada em um estudo que examinou a associação entre o número de procedimentos invasivos neonatais e a dor autoreferida durante um procedimento de coleta de sangue em 56 crianças nascidas muito pré-termo em idade de 7,5 anos. Os dados mostraram que a exposição à dor no período neonatal está associada a um relato de dor mais

intensa em crianças em idade escolar, independente de outros fatores neonatais (VALERI et al. 2016).

As experiências dolorosas podem ocasionar significativas modificações no desenvolvimento neurológico do RNPT, que afetam anos subsequentes em sua vida. Uma revisão que analisou treze estudos com RNPTs extremos verificou que a exposição a um número maior de procedimentos dolorosos (média de 120 procedimentos durante a internação na UTIN) foi associado ao atraso do crescimento pós-natal, déficit no desenvolvimento neurológico precoce, alta ativação cortical e desenvolvimento alterado do cérebro. Além disso, foi associado também a uma má qualidade do desenvolvimento cognitivo e motor com um ano de vida e alterações na ritmicidade cortical em crianças com sete anos de idade (VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015).

Outro estudo, envolvendo 56 crianças com idade de sete anos, que nasceram pré-termos extremos, investigou se fatores neonatais específicos influenciavam diferencialmente os volumes sub-regionais do cerebelo. Os resultados da neuroimagem tridimensional sugeriram que o número de procedimentos dolorosos neonatais foi associado com volumes menores nos lóbulos posteriores do cerebelo. Por sua vez, os volumes menores nessas regiões estavam relacionados à cognição e ao desempenho visual-motor inferiores (RANGER et al., 2015).

O peso corporal e o perímetro cefálico reduzido também foram observados em RNPTs expostos a dor, em idade equivalente a termo. Essa redução do peso e do perímetro cefálico foi resultado da diminuição das substâncias branca e cinzenta subcorticais devido ao fluxo sanguíneo cerebral reduzido. Além da alteração das microestruturas, por processos inflamatórios pelas citocinas, após procedimentos invasivos dolorosos (BRUMMELTE et al., 2012; GRUNAU, 2013; FIELD, 2017).

Um estudo investigou a associação entre a exposição a procedimentos dolorosos e o perímetro cefálico e desenvolvimento neurológico, em 83 RNPTs com menos de 32 semanas de gestação em uma UTIN. Os resultados demonstraram que o número de procedimentos dolorosos foi negativamente

relacionado ao perímetro cefálico na 36^a semana de idade pós-menstrual e aos seis e doze meses de idade corrigida (IC) (COVIELLO et al. 2018).

Os autores concluíram que a diminuição do perímetro cefálico estava relacionada à exposição repetida a procedimentos dolorosos invasivos, que devido à dor inflamatória na primeira semana de vida induzia apoptose neuronal e alterações na expressão protéica, acentuando a excitação neuronal e aumentando a morte celular em várias áreas corticais e subcorticais (COVIELLO et al. 2018).

Também houve associação negativa entre o número de procedimentos dolorosos e os escores cognitivos inferiores aos 12 meses de IC, em crianças nascidas com menos de 28 semanas. Esse achado pode sugerir que os RNPTs extremos são mais vulneráveis aos efeitos deletérios da dor (COVIELLO et al., 2018).

As pesquisas nos últimos anos mostram que, se faz necessário, tanto a avaliação da dor quanto o seu controle, visto a magnitude de seus efeitos no início e ao longo da vida do RN. O que torna tais intervenções imprescindíveis no planejamento de ações da equipe multiprofissional de saúde. Principalmente a enfermagem, pois está envolvida diretamente no cuidado e na assistência contínua do RN.

1.3. Avaliação e gerenciamento da dor neonatal

A expressão verbal é uma resposta que possibilita a identificação da dor na maioria das crianças e adultos (GUINSBURG, 2005). No entanto, os RNs não possuem a mesma capacidade para informar o local da dor e a sua intensidade, e, portanto cabe aos profissionais de saúde o seu reconhecimento durante a realização de procedimentos dolorosos (CRUZ; STUMM, 2015; CRUZ et al., 2016).

A avaliação da dor possui aspectos multidimensionais e amplos, sendo necessária a compreensão e a identificação de fatores contextuais ou clínicos

(idade gestacional, gênero, experiências prévias de dor, gravidade clínica, intervenções terapêuticas), as características dos estímulos dolorosos (dor isolada ou repetitiva, procedimentos invasivos ou não invasivos, intensidade da dor, duração e local da dor) e os tipos de respostas à dor (fisiológica, comportamental e bioquímica). Esses aspectos fornecem orientações aos clínicos e pesquisadores para a melhor condução do manejo da dor em RNPT e a termo (CONG et al., 2013).

O reconhecimento da dor pode ser realizado de forma indireta, com base nas respostas do RN ao estímulo doloroso, feito por indicadores comportamentais e fisiológicos (SILVA; SILVA, 2010; HARRISON; BUENO; RESZEL, 2015). Assim, desde a década de 1980, mais de 40 escalas de avaliação de dor infantil foram desenvolvidas para a prática clínica. Entre elas encontram-se as escalas unidimensionais, que utilizam como parâmetro de avaliação os indicadores comportamentais (CONG et al., 2013).

Esses indicadores compreendem-se as repostas motoras, como a flexão e abdução de extremidades (GUINSBURG, 2005; SILVA; SILVA, 2010; HALL; ANAND, 2014); o tônus muscular (flacidez e tensão do corpo) (FIELD, 2017); a expressão facial (GUINSBURG, 2005; SILVA; SILVA, 2010; HALL; ANAND, 2014) o choro (presença e ausência, intensidade e duração) (GUINSBURG, 2005; SILVA; SILVA, 2010; HALL; ANAND, 2014); e a alteração do ciclo sono-vigília (SILVA; SILVA, 2010; FIELD, 2017).

A expressão facial é o indicador mais específico de dor em RN e inclui a avaliação da fronte saliente, estreitamento da fenda palpebral, aprofundamento do sulco naso-labial, abertura da boca, estiramento vertical e horizontal da boca e língua tensa (GRUNAU; CRAIG, 1987).

As escalas unidimensionais incluem-se, por exemplo, o *Neonatal Facial Coding System* (NFCS) (GRUNAU; CRAIG, 1987), a *Neonatal Infant Pain Score* (NIPS) (LAWRENCE et al., 1993), a *Behavioral Indicators of Infant Pain* (BIIP) (HOLSTI; GRUNAU, 2007), *Douleur Aigue Nouveau né score* (DAN) (CARBAJAL et al., 1997), *ABC pain scale* (BELLIENI et al., 2007) e *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability* (FLACC) (AHN; KANG; SHIN, 2005).

Já as escalas multidimensionais mensuram a dor por um escore composto, que incluem os comportamentais e os fisiológicos (CONG et al., 2013). Destacam-se a *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) (STEVENS et al., 1996) e *Premature Infant Pain Profile Revised* (PIPP-R) (STEVENS et al., 2014a), *Bernese Pain Scale for Neonates* (BPSN) (CIGNACCO et al., 2004), *Pain Assessment in Neonates* (PAIN) (HUDSON-BARR et al., 2002), *The Infant Body Coding System* (IBCS) (CRAIG et al., 1993), *Scale for Use in Newborns* (SUN) (BLAUER; GERSTMANN, 1998) e *Comfort* (BLAUER; GERSTMANN, 1998).

Os indicadores fisiológicos relacionados à dor incluem aumento nas frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), redução na saturação de oxigênio (SaO₂) (GUINSBURG, 2005; SILVA; SILVA, 2010; HARRISON; BUENO; RESZEL, 2015) aumento da pressão arterial (PA) (GUINSBURG, 2005; SILVA; SILVA, 2010), a apneia, cianose, tremores e sudorese (SOUSA et al., 2006). Esses são parâmetros objetivos e de fácil mensuração quando o RN está em monitoramento, mas não são específicos da dor, e conseqüentemente, não se recomenda o seu uso isolado, mas em combinação a outros indicadores comportamentais (NICOLAU et al., 2008; SILVA; SILVA, 2010).

Embora as escalas objetivem o mesmo fim, elas podem apresentar algumas divergências em seus achados, possivelmente devido à interferência de outras comorbidades, idade gestacional e o estado comportamental na expressão de dor do RN (VAN DIJK; TIBBOEL, 2012). Elas se constituem como um valioso instrumento na avaliação da dor. São desenvolvidas e validadas na área clínica, configuradas de maneira adequada e direcionada a uma população específica e não necessitam de alto custo financeiro, não demandam grande quantidade de recursos humanos e materiais para sua aplicação, o que as tornam viáveis aos profissionais de saúde que necessitam tomar decisões rápidas e objetivas na realização dos cuidados.

A dor no contexto da saúde tem sido tema de discussão ao longo dos anos. Em 2010, no 13º Congresso Mundial sobre Dor em Montreal, Canadá, a *International Association for the Study of Pain* (IASP) assinou uma Declaração afirmando que o acesso ao manejo da dor é um direito humano fundamental a

todo indivíduo, sem discriminação, acesso à avaliação e tratamento adequado do evento doloroso, mediante adoção de leis, políticas e sistemas que ajudarão a promover o adequado gerenciamento deste por parte de governos, instituições e profissionais de saúde (COUSINS; LYNCH, 2011).

O gerenciamento da dor pode ser definido como o controle das ações destinadas ao tratamento desta, visando garantir a sua efetividade (DAVIS, 1992). Subjacente a essa definição, ela pode ainda compreender a definição de controle da dor, como sendo a diminuição na sua intensidade ou duração ou ambas; e a promoção da analgesia, como a ausência de dor em resposta à estimulação que normalmente seria dolorosa (ANAND et al., 2006).

Atualmente recomenda-se que cada unidade de saúde que presta assistência à RN deve estabelecer um programa de controle da dor que inclua: a realização de avaliações sistemáticas para detecção da dor; redução, quando possível, do número de procedimentos dolorosos; prevenção ou tratamento da dor aguda em procedimentos invasivos à beira do leito; antecipação e tratamento da dor pós-operatória e adoção de medidas visando evitar dor/estresse prolongado ou repetitivo durante a internação na UTIN (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; THE CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, 2006; HALL; ANAND, 2014).

Diversos *guidelines* para promoção do tratamento da dor infantil foram desenvolvidos, na última década, com intuito de auxiliar nas decisões clínicas sobre cuidados de saúde apropriados (LEE et al., 2014). De modo geral, as estratégias para o manejo da dor em RN, podem ser subdivididas em duas categorias: farmacológicas e não farmacológicas, sendo esta última definidas como tratamentos ou estratégias contextuais, psicológicas e comportamentais, que não envolvam o uso de drogas e conseqüentemente seus efeitos e modos de ação (PILLAI RIDDELL et al., 2011), a fim de reduzir a dor processual aguda e proporcionar conforto aos pacientes.

As intervenções não farmacológicas durante procedimentos dolorosos em neonatos hospitalizados têm sido recomendadas pela sua eficácia comprovada, por apresentar baixo risco para aos RNs, pelo baixo custo operacional

(LINHARES, DOCA, 2010), e efeitos benéficos para o vínculo mãe-filho (HALL; ANAND, 2014), proporcionando ainda o envolvimento dos pais na mediação do alívio da dor (CAMPBELL-YEO; FERNANDES; JOHNSTON, 2011) e na redução da sua intensidade (COURTOIS et al., 2016b).

As estratégias analgésicas que tem apresentado resultados mais eficazes quanto ao manejo da dor são: substâncias adocicadas como a sacarose e glicose (HARRISON; BUENO; RESZEL, 2015; STEVENS et al. 2016a), a sucção não nutritiva (SNN) (WITT et al., 2016), contato pele a pele (CPP) (JOHNSTON et al., 2017) e a amamentação (SHAH et al., 2012; BENOIT et al., 2017).

A seguir, apresentamos uma síntese das evidências dessas intervenções para o manejo da dor em RNs hospitalizados.

O uso de soluções adocicadas é a intervenção mais utilizada e pesquisada nos últimos anos para manejo da dor neonatal. Embora o mecanismo de ação não seja completamente conhecido, seus efeitos analgésicos são mediados via oral, por meio de mecanismos opióides endógenos (HARRISON; BUENO; RESZEL, 2015).

Como o efeito analgésico das soluções adocicadas está relacionado ao paladar, à sacarose, um dissacarídeo (glicose e frutose), tem proporcionado um alívio mais efetivo da dor quando comparada a outros açúcares, por ser o mais doce dentre as soluções (frutose, glicose, lactose). No entanto, a glicose, se administrada em concentrações suficientes, também pode ser considerada como uma alternativa ao alívio da dor (CARBAJAL et al., 2002; HARRISON; BUENO; RESZEL, 2015).

Revisão sistemática analisou 74 estudos que incluíram um total de 7.049 RNs que receberam sacarose durante procedimentos de dor aguda. Os autores concluíram que seu uso é efetivo para reduzir a dor relacionada a procedimentos isolados, como punção de calcâneo, punção venosa e injeção intramuscular, em RN pré-termo e a termo. Os dados mostraram uma redução significativa dos escores de dor após a administração de sacarose a 24% combinada a sucção

não nutritiva, dois minutos antes do procedimento doloroso (STEVENS et al. 2016a).

A sacarose a 24% apresentou evidências de que a dose minimamente eficaz necessária para tratar a dor associada a um único procedimento doloroso em RN foi de 0,1 ml, não apresentando diferenças nos escores médios de dor na escala PIPP, quando comparados às doses de 0,5 e 1,0 ml (STEVENS et al., 2018).

A sucção não nutritiva (SNN) é um método que compreende a oferta de um objeto (por exemplo, chupeta ou dedo enluvado) na cavidade oral do RN para estimulação dos comportamentos orotáceis ou de sucção durante um evento doloroso, para promover analgesia (PILLAI RIDDELL et al., 2015).

Em uma revisão Cochrane, os resultados combinados sugeriram que a sucção não nutritiva apresenta eficácia na regulação imediata da dor, sendo maximizado se esta se iniciar pelo menos três minutos antes do estímulo doloroso (PILLAI RIDDELL et al., 2015). Em ensaio clínico randomizado com 86 RNPTs foi demonstrado que o efeito analgésico da sucção não nutritiva não apresentou diferença entre o escore PIPP, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e porcentagem de tempo de choro quando comparado à sacarose. O estudo concluiu que a combinação de SNN e sacarose resultaram em um melhor alívio da dor durante procedimentos dolorosos repetidos, do que quando utilizados separadamente (GAO et al., 2018).

Outra intervenção que tem apresentado efeitos benéficos para o gerenciamento da dor neonatal é o contato pele a pele (CPP). Essa estratégia reduz sinais fisiológicos e comportamentais de dor, e tem se mostrado eficaz durante um único procedimento doloroso no RN, especialmente punção de calcâneo (JOHNSTON et al., 2017).

Revisão sistemática realizada por Johnston et al. (2017) avaliaram vinte e cinco estudos (n = 2001 RNs) que investigaram o efeito do CPP no alívio da dor em RNs a termo e RNPTs. Cinco estudos (n= 161) mediram a frequência cardíaca durante procedimentos dolorosos, e puderam ser combinados para uma diferença

média (MD) de -10,78 batimentos por minuto (95% IC -13,63 a -7,93) a favor do CPP. Não houve diferença em uma meta-análise de dois estudos (n=101) sobre a saturação de oxigênio em 30 e 60 segundos após o procedimento doloroso.

Outros desfechos avaliados também foram favoráveis ao uso do CPP, relacionado à redução da duração do choro e o escore na escala PIPP. A meta-análise da duração do choro foi realizada em quatro estudos (n = 133): dois (n = 33) investigaram a resposta à punção do calcâneo (MD = -34,16, 95% IC -42,86 a -25,45) e dois (n = 100) após injeção intramuscular (MD = -8,83; 95% IC -14,63 a -3,02), favorecendo o CPP. Cinco estudos usaram o PIPP como desfecho primário, e o CPP apresentou melhores resultados no alívio da dor nos 30 segundos (MD -3,21, 95% IC -3,94 a -2,47), nos 60 segundos (3 estudos; n = 156) (MD -1,64; 95% IC -2,86 a -0,43) e aos 90 segundos (n = 156) (MD -1,28; 95% IC -2,53 a -0,04), após o procedimento. O CPP foi comparado ao cuidado padrão de rotina, enrolamento e posicionamento (JOHNSTON et al., 2017).

Três estudos demonstraram que o uso do CPP (n=640) em associação com dextrose ou glicose foi mais eficaz, porém o CPP isolado foi mais efetivo que a dextrose ou glicose ao serem usadas isoladamente. O CPP, em combinação com a amamentação ou sozinho, foi favorecido em detrimento ao grupo controle sem tratamento, mas não houve diferença estatística com a amamentação. As combinações do CPP com a sacarose e amamentação foram mais eficazes do que CPP sozinho para o escore NIPS e choro. Nenhum evento adverso foi relatado nos vinte e cinco estudos (JOHNSTON et al., 2017).

Revisão sistemática demonstrou que diversos tempos, de 15, 30 e 80 minutos de duração do CPP foram analisados e que todos apresentaram resultados positivos no alívio da dor, entretanto o que ocasionou maior efetividade foi de 30 minutos antes do procedimento doloroso (LOTTO; LINHARES, 2018).

1.4. Amamentação ou leite materno para alívio da dor neonatal

A amamentação se constitui em uma intervenção natural para o alívio da dor, sem custo adicional (LEITE; CASTRAL; SCOCHI, 2006), facilmente

disponível e potencialmente livre de risco (SHAH et al., 2012). As mães possuem livre acesso na maioria das unidades neonatais, o que facilita a participação na assistência ao filho hospitalizado (LEITE; CASTRAL; SCOCHI, 2006).

A amamentação é uma intervenção que engloba diversos estímulos sensoriais que contribui para seu fator analgésico, tais como contato pele a pele, visão, audição, olfato, sucção, distração e sabor adocicado. Além da ingestão pelo RN de endorfinas presentes no leite materno (GRAY et al., 2002; HARRISON et al., 2016).

Revisões sistemáticas e estudos primários têm sido realizados na busca de evidências sobre o efeito analgésico da amamentação e o uso do leite materno no alívio da dor aguda de procedimentos. Uma revisão com metanálise da Cochrane analisou o efeito analgésico da amamentação e do leite materno (isolado) no manejo da dor de RNPTs e a termos submetidos aos procedimentos de punção de calcâneo e punção venosa, em comparação a outros métodos não farmacológicos para o alívio da dor aguda (SHAH et al., 2012).

Na revisão foram incluídos vinte estudos clínicos, sendo dez estudos acerca da amamentação e dez com o uso isolado do leite materno. Em relação à amamentação, os dados de quatro estudos mostraram que houve redução nas alterações da frequência cardíaca (FC) dos RNs a termo. A FC tendeu a aumentar em todos os grupos durante o procedimento, mas o aumento foi significativamente menor no grupo de amamentação comparado ao grupo de posicionamento (MD -23; 95% IC -35 a -11), ao grupo da SNN (oferecido pela mãe) (MD -12; 95% IC -19 a -5), ao grupo da sacarose 20% (MD -9; 95% IC -14 a -4), ao grupo dos RNs em colo materno (MD -17; 95% IC -26 a -8) e ao grupo sem intervenção (MD-13; 95% IC -22 a -4) (SHAH et al., 2012).

Três estudos avaliaram o percentual do tempo de choro, e apresentaram uma redução estatisticamente significativa a favor da amamentação em RNs a termo em comparação com os grupos de posicionamento (MD -39; 95% IC -55 a -23), de SNN (oferecido pelo pesquisador) (MD -33; 95% IC -50 a -15) e da sacarose 20% (MD-42; 95% IC -48 a -35). Cinco estudos demonstraram que a amamentação obteve uma redução significativa na duração do choro quando

comparada ao grupo sem intervenção (MD -41; 95% IC -50 a -33), a glicose (MD -6; 95% IC -12 a -0,2), ao posicionamento (MD -63; 95% IC -75 a -52), ao RN em colo materno (MD -14, 95% IC -22 a -6) e a SNN (MD -19; 95% IC -29 a -9) (SHAH et al., 2012).

A amamentação apresentou, em seis estudos, redução significativa nos escores das escalas de avaliação da dor. Menor escore NIPS quando comparado ao grupo sem intervenção (MD -4,7; 95% IC -5,7 a -3,7); Na PIPP em comparação ao grupo sem intervenção (MD -6; 95% IC -7 a -4), ao posicionamento em colo materno (MD -7; 95% IC -9 para -6) e a glicose (MD 1,3; 95% IC 0,05 to -2,6); e na escala NFCS em comparação com os RNs em colo materno (MD -0,3; 95% IC -0,4 para -0,2), a glicose 30% (MD -4; 95% IC -5 a -3), a SNN (MD -2; 95% IC -3 a -1) e ao grupo sem tratamento (MD -4; 95% IC -5 a -3) (SHAH et al., 2012).

Foi identificado que a amamentação não resultou em diferença estatística significativa quanto à alteração da FC comparada à alimentação com fórmula (MD 2; 95% IC -5 a 9), uso de SNN (oferecido por pesquisador) (MD -7; 95% IC -15 a 1) e glicose 30% (MD -4; 95% IC -12 para 4); não houve diferença na variação da saturação de oxigênio (SaO_2) entre a amamentação e o grupo de SNN (oferecido pela mãe e pesquisador) (MD 0,3; 95% IC -2,8 a 3,4; MD 0,6; 95% IC -1,5 a 2,7, respectivamente); e na redução da duração do choro comparada ao CPP (MD -17; 95% IC -42 a 8) (SHAH et al., 2012).

Quanto aos escores de dor, não houve diferença estatisticamente significante na NIPS e DAN quando comparado às soluções adocicadas (sacarose 25% e glicose) (MD 0,6; 95% IC -0,1 a 1,3; MD -0,8; 95% IC -2,0 a 0,5, respectivamente); e nos escores da NFCS quando comparado à fórmula alimentar (MD 0,6; 95% IC -0,6 a 1,8). O escore do PIPP foi significativamente menor no grupo sacarose comparado ao grupo amamentando (MD -5,5; 95% IC -6,5 a -4,5). (SHAH et al., 2012).

Para o leite materno houve resultados variáveis para os RNs a termo. O leite materno isolado apresentou redução na duração do choro quando comparado ao placebo (MD -9; 95% IC -12 a -5) e no escore da escala DAN em comparação ao placebo (água) (MD -1,1; 95% IC -1,6 a -0,6) e à massagem (MD

-0,5; 95 % IC -0,9 a -0,1). Entretanto, os grupos das soluções adocicadas tiveram maior efeito analgésico. O grupo do leite materno isolado teve um aumento significativamente maior da frequência cardíaca em comparação à sacarose 25% (MD 14; 95% IC 4 a 23) e à glicose 25% (MD 9,0, 95% IC 7 a 11), 30% (MD 7; 95% IC 1 a 13) e 50% (MD 10; 95% IC 8 a 12); e maior tempo de choro, quando comparado ao grupo sacarose 12,5% (MD 35; 95% IC 29 a 41) e 20% (MD 11; 95% IC 4 a 17) e ao grupo de glicose 25% (MD 30; 95% IC 24 a 35) e a 50% (MD 27; 95% IC 21 a 34) (SHAH et al., 2012).

Os autores da metanálise (SHAH et al., 2012) concluíram que, quando possível, a amamentação ou o leite materno devem ser utilizados para aliviar a dor de RNs a termo submetidos a um único procedimento doloroso, em vez de placebo, contenção ou nenhuma intervenção.

Em uma última revisão, Benoit et al. (2017) realizaram busca de evidências do efeito da amamentação e do leite materno no alívio da dor aguda de procedimento em RNPT e RN a termo. Foram incluídos 21 estudos, sendo 15 estudos (n = 1.908) para o manejo da dor aguda em RN a termo e 06 estudos (n = 428) para manejo da dor em RNPT.

A maioria dos estudos que apontaram que a amamentação foi significativamente mais analgésica do que as soluções adocicadas em RN a termo, apresentavam um alto risco de viés. Contudo, em estudos com baixo risco de viés, a amamentação e concentrações mais altas de soluções adocicadas (por exemplo, dextrose a 25%) demonstraram eficácia semelhante na redução das respostas comportamentais à dor (BENOIT et al., 2017).

Apenas um estudo relatou o uso de amamentação direta para alívio da dor em RNPT de 30 a 36 semanas de IG, e não encontrou diferença estatística significativa em comparação a SNN. No entanto, os resultados deste estudo demonstram que maior desenvolvimento das habilidades de amamentação (como maior tempo de sucção e reflexos mais ativos) pode contribuir para a eficácia analgésica para pré-termos (BENOIT et al., 2017).

Na revisão, o fornecimento de leite materno não foi tão eficaz quanto às soluções adocicadas em RNPT entre 32 a 36 semanas de IG, e não foi encontrada diferença na redução da dor entre o leite materno e o CPP durante a retirada da fita ou esparadrapo. Estudos relatando o uso do leite materno demonstraram eficácia limitada, e os autores concluíram que pesquisas futuras são necessárias para determinar se há efeito analgésico em relação à dose do leite materno, bem como, o uso do mesmo associado a outro método (ex. contato pele a pele) em RNPTs expostos a procedimentos dolorosos (BENOIT et al. 2017).

Com base nas evidências das revisões sobre os benefícios da amamentação, ela tem sido indicada como uma intervenção preferencial em RN a termo submetido à punção venosa, punção de calcâneo e injeções intramuscular (BENOIT et al., 2017), além da aplicação de vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

Estudo mais recente com 120 RNs a termo comparou o efeito analgésico da amamentação, posição canguru e enrolamento na realização da vacina BCG. Os dados mostraram que os escores NIPS de dor um e dois minutos após a vacina no grupo amamentação foram menores que as demais intervenções, e a amamentação obteve a maior taxa de sucesso na redução do tempo de choro (FALLAH et al., 2017).

A amamentação pode ter seus efeitos analgésicos potencializados ao serem combinados a outras intervenções. Leite et al. (2015) combinaram a amamentação ao CPP durante a realização da vacina de hepatite B, em 55 RNs a termo. Observaram uma diferença estatisticamente significativa na redução de dor nos períodos de compressão e recuperação para os escores do NFCS, quando comparado ao CPP isolado.

As evidências apresentam que a amamentação em RN a termo é efetiva para a redução de respostas comportamentais (diminuição na duração total do choro e nos escores de escalas de avaliação da dor) e fisiológicas (menor aumento na frequência cardíaca) durante ou após procedimentos dolorosos (SHAH et al., 2012; HARRISON et al., 2016; BENOIT et al., 2017).

Do mesmo modo, quando administrado em lactentes os efeitos da amamentação tem sido positivos no manejo da dor, durante e após as injeções para vacinação. Revisão mostrou que a amamentação reduz respostas comportamentais (duração do choro e os escores das escalas multidimensionais de dor) em comparação com nenhum tratamento, glicose oral, massagem, spray vapocolante e anestesia tópica (HARRISON et al., 2016).

Quanto à frequência de eventos adversos, pouco tem sido investigado em relação à amamentação em RN. Não há registro de engasgo em RNs que foram amamentados durante procedimentos dolorosos (TADDIO et al., 2010; McNAIR et al, 2013). E nenhum efeito adverso imediato na habilidade de amamentação dos mesmos foi encontrado quando associado à amamentação com um procedimento doloroso (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; BENOIT et al., 2017).

Em relação aos RNPTs, as evidências observadas pelas revisões foram limitadas para essa população, em decorrência de poucos estudos, até então, publicados na literatura científica. O que leva a necessidade da realização de uma síntese atual das evidências, quanto ao uso do leite materno e da amamentação para o manejo da dor de procedimento doloroso em RNPTs.

Ao considerar esse grupo, a amamentação apresenta ótimos resultados para a saúde infantil e materna. Ela se constitui em uma prática que traz diversos benefícios significativos a curto e a longo prazo ao RNPT. Desde uma redução do risco de infecções respiratórias, gastrointestinais, otites e para ocorrência de enterocolite necrosante, bem como, redução nas readmissões hospitalares por doenças no ano após a alta hospitalar, indicando uma contribuição para o desenvolvimento da defesa imunológica do prematuro. Além disso, proporciona melhores resultados no desenvolvimento neurológico, apresentando escores significativamente maiores nas classificações mentais, motoras e comportamentais aos 18 meses e 30 meses, quando RNPTs recebem uma maior proporção de leite materno na UTIN (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

Devido aos inúmeros benefícios que o leite materno traz ao RNPT. Por ser uma intervenção natural e pelas evidências da efetividade da amamentação e

do leite materno para manejo da dor em RN a termo e lactentes. Propomos, portanto, sintetizar e avaliar as evidências dessas intervenções para o alívio da dor de procedimentos dolorosos realizados em RNPTs hospitalizados. Com intuito de possibilitar e fortalecer, na prática clínica, a realização de mais uma estratégia positiva para o gerenciamento da dor neonatal, colaborando para sua inclusão dentro das rotinas de cuidados ao RNPT em UTIN.

E que ainda o fornecimento da amamentação e do leite materno para procedimentos dolorosos pode incentivar ainda mais as mães a amamentarem seus filhos, além de promover o vínculo e proporcionar o envolvimento materno no cuidado do RNPT, sem gerar nenhum custo adicional ao sistema de saúde (SHAH et al., 2012), e contribuindo de forma positiva para o seu desenvolvimento saudável.

Contudo, vale ressaltar que mesmo com sua eficácia evidenciada, poucas às vezes a amamentação ou o leite materno são utilizados como intervenções ao alívio da dor neonatal. Em estudo canadense sobre práticas de manejo da dor em UTINs, Johnston et al. (2011) demonstraram que dos 582 neonatos avaliados, apenas 0,03% deles foram amamentados durante a coleta de sangue. Não diferente, Courtois et al. (2016a) observaram que das 5.236 punções de calcâneo realizadas com analgesia na UTIN, 2.785 (53,2%) utilizaram as soluções adocicadas combinada a sucção, 1.353 (25,8%) SNN e 851 (16,3%) soluções adocicadas isoladas, porém a amamentação foi utilizada somente 16 (0,3%) dos eventos.

Pode-se inferir que um dos motivos pela baixa adesão da amamentação ou leite materno nas práticas clínicas, pode decorrer pela falta de informação por parte dos profissionais quanto às intervenções efetivas para o alívio de dor neonatal (CHRISTOFFEL et al., 2016). A realização deste estudo vem aproximar os resultados das pesquisas científicas a prática, mediante a produção de evidências, apresentadas de forma sintetizada e acessível aos profissionais de saúde.

E a síntese da evidência científica é uma etapa da implementação do conhecimento na prática clínica. Segundo o *Canadian Institutes of Health*

Research (CIHR, 2017), a implementação do conhecimento engloba quatro elementos fundamentais: síntese, disseminação, troca e aplicação ética do conhecimento.

A síntese trata da contextualização e integração dos resultados obtidos de pesquisas científicas dentro de um conhecimento sobre determinado tema. Esse processo deve ser de fácil reprodução e utilizar métodos bem delineados, podendo ser resultado de evidência consistente e robusta (CIHR, 2017).

Portanto, devido ao grande volume de informações e variabilidade na qualidade das informações científicas geradas na área da saúde, há necessidade de elaboração de uma síntese que facilite o acesso a essas informações e possibilite o subsídio científico para a tomada de decisão, quanto uso da amamentação para o manejo da dor em RNPT.

Assim, o presente estudo teve como escopo realizar uma síntese das evidências quanto à efetividade da amamentação e do leite materno como estratégia para o manejo da dor procedural em RNPT.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo

Avaliar criticamente e sintetizar a literatura quanto às evidências científicas da efetividade da amamentação ou do leite materno como intervenções para o manejo da dor aguda procedural em recém-nascido pré-termo.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Para atender ao objetivo do estudo foi realizada uma revisão sistemática narrativa, sem metanálise, que se caracteriza como, uma forma de análise crítica e síntese rigorosa das informações disponíveis em dado momento, para responder uma pergunta específica sobre um problema específico, de forma objetiva e reproduzível, por meio de método científico, que geralmente envolve a eficácia de uma intervenção para a solução desse problema (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Ela tem como princípios gerais a exaustão na busca dos estudos analisados, a seleção justificada dos estudos por critérios de inclusão e exclusão explícitos e a avaliação da qualidade metodológica, bem como a quantificação do efeito dos tratamentos (GALVÃO; SAWADA; TREVISAN, 2004; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

O estudo foi conduzido adotando os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (ANEXO 1), um *check-list* que visa ajudar os autores na melhoria do relato de revisões sistemáticas e meta-análises de estudos randomizados, ou usados como base para relatos de revisões sistemáticas de outros tipos de pesquisa, particularmente das avaliações de intervenções (MOHER et al., 2010). O PRISMA-P (ANEXO 2) consiste em uma lista com 17 itens destinada a facilitar a preparação e relato de um protocolo robusto para a revisão sistemática (MOHER et al., 2015)

Assim, elaboramos a priori um protocolo para conduzir a revisão proposta (APÊNDICE 1). O protocolo foi registrado no banco de dados da *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO), no endereço eletrônico <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>, com o número de registro CRD42018104061 (APÊNDICE 2).

3.2. Pergunta da revisão, critérios de elegibilidade

A pergunta clínica foi elaborada utilizando-se o acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Desfechos), apresentada no Quadro 1. A fim de traduzir o problema clínico em uma questão que possa ser respondida, o acrônimo permite a elaboração de uma questão clínica bem formulada, contemplando componentes essenciais para a busca da resposta na literatura médica (AKOBENG, 2005).

Acrônimo PICO	Descrição
População (P)	Recém-nascidos pré-termos <37 semanas de idade gestacional, submetidos a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos que causam dor.
Intervenção (I)	A amamentação e/ou leite materno antes ou durante o procedimento doloroso.
Comparação (C)	Intervenções (ex. soluções adocicadas- sacarose/glicose, contato pele a pele, posicionamento, contenção, toque, sucção não nutritiva, musicoterapia, etc.); placebo ou grupo controle sem tratamento.
Desfechos (O)	<p>O alívio da dor aguda conforme:</p> <p>Primário: Escore de escalas de avaliação da dor validadas (ex. NIPS, PIPP, NFCS, DAN).</p> <p>Secundário: avaliação de alguns dos indicadores fisiológicos (ex. frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial e níveis de cortisol) e/ou dos indicadores comportamentais (duração e intensidade do choro, expressão facial, postura, movimento dos membros, sono/vigília); resultado clinicamente importante; eventos adversos.</p>

Quadro 1: Estratégia para formulação da pergunta clínica.

Após a identificação dos componentes necessários para atender o problema em questão, foi possível chegar a seguinte pergunta clínica para a revisão: “A amamentação e o leite materno são efetivos no manejo da dor aguda de procedimentos em recém-nascidos pré-termos quando comparado a outras intervenções?”.

Para responder a pergunta da pesquisa, os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), publicados em periódicos avaliados por pares, que investigaram o uso da amamentação e/ou do leite materno para o manejo da dor aguda durante a realização de procedimentos em recém-nascidos pré-termo, entre 2011 e 2018 nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Os critérios de exclusão foram estudos de literatura cinza, teses, dissertações, manuais ou diretrizes, editoriais, revisões, caso controle, estudos com populações não-humanas, estudos de coortes, observacionais e quase experimentais.

3.2.1. População alvo

Os recém-nascidos, de ambos os sexos, pré-termo <37 semanas de idade gestacional, submetidos a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos dolorosos de rotina na UTIN, como exemplo, a punção do calcâneo, punção venosa, aspiração nasal e traqueal, remoção de adesivos, injeção subcutânea e intramuscular, inserção e remoção de drenos, inserção de tubo gástrico, exame de fundo de olho, inserção de cateter intravenoso e de cateter central de inserção periférica (PICC) e quaisquer outros descritos (CARBAJAL et al., 2008; CIGNACCO et al., 2008; JEONG et al., 2014; BONUTTI et al., 2017; KASSAB et al., 2017).

3.2.2. Intervenção

Os estudos que avaliaram o uso da amamentação ou do leite materno antes ou durante a realização de procedimento doloroso.

3.2.3. Grupo comparador

As intervenções como: soluções adocicadas (sacarose/glicose), contato pele a pele, posicionamento, enrolamento, toque, sucção não nutritiva, musicoterapia, etc. Além do uso de placebo ou grupo não submetido a nenhum tratamento.

3.2.4. Desfechos avaliados

O estudo teve como desfecho a ser investigado, o alívio ou ausência de dor aguda no RNPT, mediante a utilização da amamentação e/ou do leite materno durante a realização de um procedimento doloroso. A dor foi avaliada considerando pelo menos um dos seguintes resultados:

a) Desfecho primário: escore das escalas de avaliação da dor, sendo unidimensionais (parâmetros: indicadores comportamentais) ou multidimensionais (parâmetros: indicadores fisiológicos, comportamentais e/ou outros), como a *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) (LAWRENCE, 1993), *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) (STEVENS, 1996; STEVENS et al., 2014a), *Neonatal Facial Coding System* (NFCS) (GRANAU; CRAIG, 1987), *Douleur Aigue Nouveau-né score* (DAN) (CARBAJAL, 1997);

b) Desfecho secundário: os estudos que avaliaram o alívio da dor, sem o uso de um instrumento validado, observando um ao mais dos seguintes indicadores - fisiológicos (por exemplo, alterações na frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial), e/ou comportamentais (por exemplo, choro, expressão facial, postura, movimento dos membros, sono/vigília), ou outros indicadores (hormonais e corticais), além de qualquer resultado clinicamente importante ou quaisquer eventos adversos relatados pelos autores, não pré-especificado.

3.3. Busca dos estudos

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas do MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials - The Cochrane Library*) e LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe), para estudos publicados entre o período de setembro de 2011 a 16 de agosto de 2018, nos idiomas inglês, português e espanhol. O período de início da busca dos estudos foi definido, baseado na última revisão Cochrane publicada sobre a mesma temática (SHAH et al., 2012).

A busca foi realizada baseada no acrônimo PICO e nos critérios de inclusão, sendo utilizados termos controlados para recém-nascido pré-termo (Paciente), dor

(Desfecho), amamentação ou leite materno (Intervenção) e ECR (desenho de estudo). O Quadro 2 apresenta a estratégia utilizada na base da MEDLINE, para cada termo.

Termo	Estratégia
Paciente	Infant, Newborn OR Infant, Extremely Premature OR Premature Birth OR Infant, Premature OR Infant, Low Birth Weight OR Infant, Very Low Birth Weight OR Infant, Extremely Low Birth Weight OR Preterm Infant OR Intensive Care, Neonatal OR Preterm* OR Neonat* OR Prematur* OR Newborn*
	AND
Intervenção	Breast Feeding OR Milk, Human OR Breast Milk Expression OR Expressed Breast Milk OR Milk Feeding OR Breast Milk OR Breastfeed* OR Milk*
	AND
Desfecho	Pain OR Acute Pain OR Pain, Procedural OR Procedural Pain OR Nociceptive Pain OR Pain Measurement OR Pain Perception OR Analgesia OR Pain Management OR pain measurement/adverse effects[MeSH Subheading] OR pain measurement/methods[MeSH Subheading] OR pain/analgesia OR pain/diet therapy[MeSH Subheading] OR pain/discomfort OR pain measures OR pain/complications[MeSH Subheading] OR pain management/methods[MeSH Subheading] OR pain management/nursing[MeSH Subheading] OR pain management/psychology[MeSH Subheading] OR Pain Relief OR Crying OR Facial expression OR Analges* OR Pain*
	AND
Desenho de estudo	Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as Topic OR Randomized Clinical Trial OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method OR Controlled Clinical Trial OR "placebo/controlled trial" OR RCT OR Randomi* OR Control* OR Trial*

Quadro 2: Estratégia de busca na MEDLINE

Para a estratégia de busca foram utilizadas os termos controlados do MeSH (*Medical Subject Headings*) para as bases do MEDLINE e CENTRAL, e os DeCS (Descritores em Ciências da saúde) para o LILACS, em associação com outros

termos livres, siglas, truncagem, variações de grafia e sinônimos, por meio dos operadores booleanos. Os termos para ECR não foram utilizados para bases da CENTRAL, visto ser é uma base de dados para estudos controlados, e para a base da LILACS, para não atribuir uma especificidade não desejada (APÊNDICE 3).

3.4. Seleção dos estudos

Após a identificação dos estudos nas bases de dados foi realizada a exclusão das duplicatas indexadas, empregando o software *EndNote X7.0.1* para o gerenciamento das referências.

A seleção dos estudos incluiu duas etapas e foi realizada por dois revisores independentes. Em caso de divergências entre os revisores, foi realizada reunião para análise em conjunto, a fim de obter concordância dos mesmos. A primeira se constituiu na leitura dos títulos e resumos, e a segunda, foi realizada para confirmação da inclusão dos estudos na revisão, mediante a leitura completa do texto. As etapas foram realizadas pelo preenchimento de uma ficha estruturada e padronizada, avaliando se os estudos atendiam os critérios de inclusão estabelecidos (APÊNDICES 4 e 5).

3.5. Coleta dos dados

A extração dos dados para a análise foi realizada pelo preenchimento de uma ficha estruturada (APÊNDICE 6) que contemplou os seguintes itens:

- Informações gerais do estudo: título do artigo, autores, data de publicação, país de origem, contatos e número de registro do ECR;
- Método do estudo: objetivos, critérios de inclusão e exclusão, randomização, alocação, cegamento dos participantes, perdas de segmento, questões éticas e outras informações relevantes;

- Participantes/amostra: idade gestacional, peso, sexo e características clínicas;
- Intervenção/grupo controle: descrição da intervenção e do grupo controle, durante a realização do procedimento doloroso;
- Desfecho investigado: definição dos desfechos primários e secundários;
- Resultado/Conclusão dos estudos;
- Financiamento.

3.6. Síntese dos dados

Os dados foram categorizados e analisados em subgrupos, conforme o tipo de intervenção (amamentação ou leite materno) em comparação ao grupo controle (placebo, grupo sem tratamento ou pela intervenção não farmacológica), ao tipo de procedimento doloroso aplicado (punção de calcâneo, punção venosa, injeção IM/SC, exame de retinopatia da prematuridade, etc), para cada tipo de desfecho investigado (indicadores fisiológicos, comportamentais ou outros, com ou sem uso de escalas validadas, etc).

3.7. Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs foi realizada pelo instrumento da colaboração Cochrane para avaliação de risco de viés (*The Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Randomized Studies of Interventions*) (HINGGINS et al., 2011) (ANEXO 3).

O instrumento avalia o viés de seleção, de performance e detecção, de atrito, de relato, contidos nos seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e dos profissionais, cegamento

dos avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outros vieses.

O instrumento apresenta a descrição do que foi relatado no estudo, para que o julgamento seja feito com base nessas informações. Os estudos foram julgados quanto ao risco de viés para cada domínio, e classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco incerto de viés.

O *software Review Manager 5.3* foi utilizado para a geração dos gráficos da avaliação geral e individual dos estudos incluídos (COCHRANE COLLABORATION, 2014).

4. RESULTADOS

A busca dos estudos nas bases de dados MEDLINE, CENTRAL e biblioteca LILACS resultou em 672 artigos selecionados. Desses, 129 estavam duplicados e foram excluídos. Após, foram avaliados os títulos e resumos de 543 estudos, sendo excluídos 516 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra de 27 estudos, sendo excluídos 12 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Ao fim, foram incluídos na revisão 15 estudos, conforme apresentado na Figura 1.

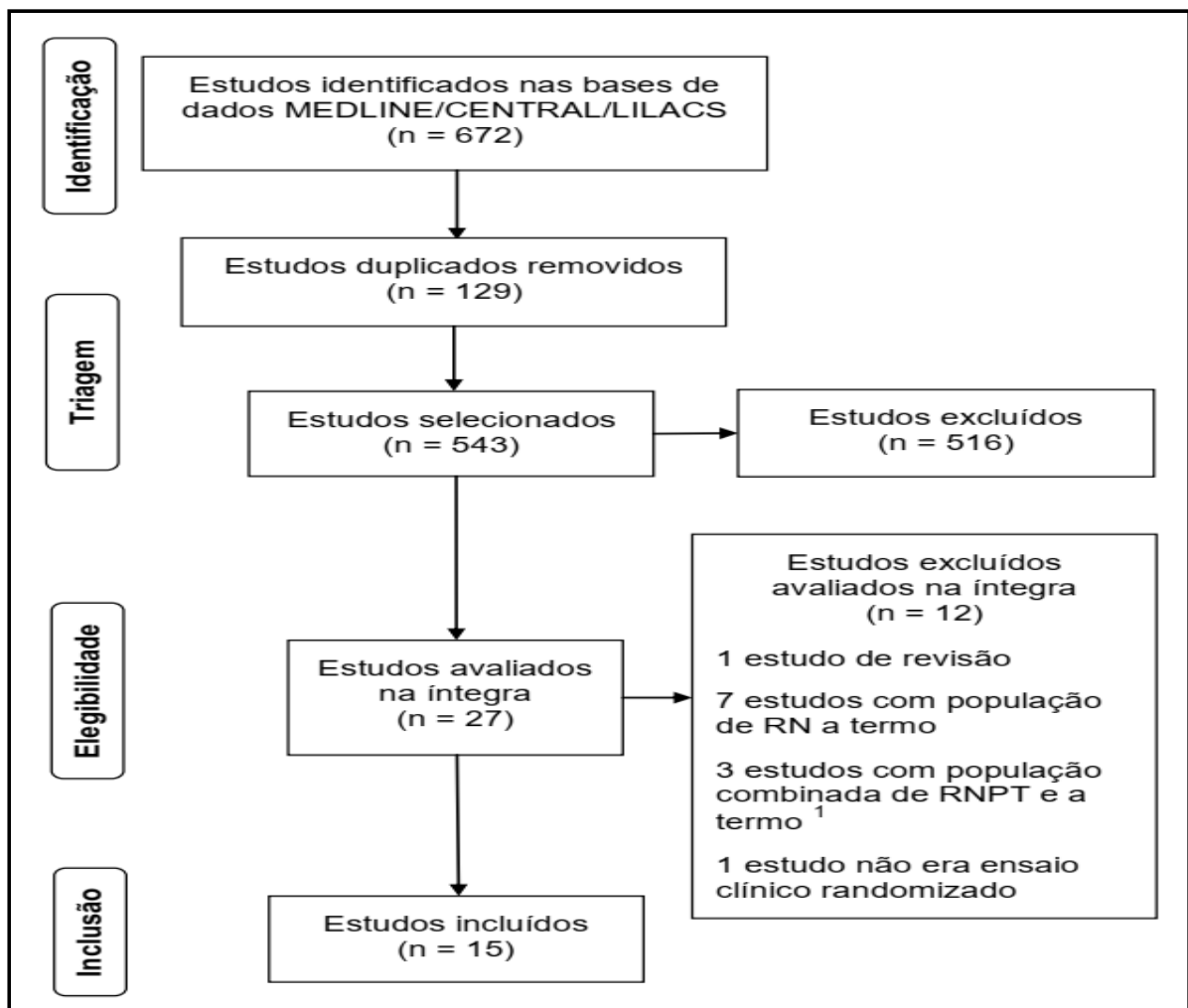


Figura 1: Fluxograma da busca e seleção dos estudos

¹Foi entrado em contato com os autores dos estudos para obtenção dos resultados referente a população de recém-nascido pré-termo. Contudo, não tivemos resposta dos mesmos antes do término da revisão. Portanto, não foram incluídos no estudo.

4.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos 15 estudos incluídos nesta revisão foi realizada mediante a "Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados". Os estudos foram avaliados como 'baixo risco de viés' (*low risk of bias*), 'alto risco de viés' (*high risk of bias*) e 'risco incerto de viés' (*unclear risk of bias*) para os seguintes domínios:

- geração de sequência aleatória (*random sequence generation*),
- ocultação da alocação (*allocation concealment*),
- cegamento dos participantes e profissionais (*blinding of participants and personnel*),
- cegamento de avaliadores do desfecho (*blinding of outcome assessment*),
- dados de desfechos incompletos (*incomplete outcome data*),
- relato de desfecho seletivo (*selective reporting*)
- outros vieses (*other bias*).

Após aplicação da ferramenta para cada estudo, foi possível inferir a qualidade geral para cada domínio. Os resultados da avaliação da qualidade por domínio são apresentados na Figura 2.

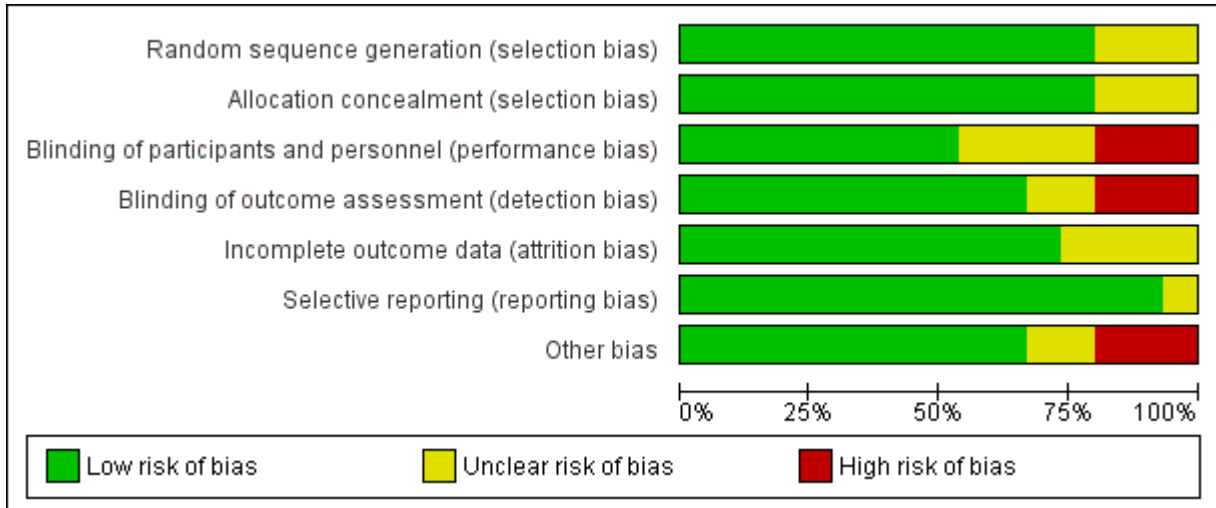


Figura 2: Gráfico do risco de viés: Avaliação de risco de viés para cada domínio e as respectivas porcentagens dos estudos incluídos na revisão.

Legenda: *Low risk of bias*: baixo risco de viés; *Unclear risk of bias*: risco incerto de viés; *High risk of bias*: alto risco de viés.

Observa-se que três domínios apresentaram "alto risco de viés": cegamento dos participantes e dos profissionais (viés de performance), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) e outros vieses.

No primeiro e segundo domínios os resultados podem ser explicados pelo fato dos estudos não apresentarem o mascaramento dos profissionais envolvidos com a aplicação da intervenção/procedimento e avaliação dos desfechos. No último domínio, não houve informações claras ou não houve a avaliação dos desfechos por mais de um avaliador, visando garantir a confiabilidade dos resultados.

Na Figura 3 é apresentada a avaliação metodológica individual dos estudos, conforme o risco de viés para cada domínio. Somente quatro estudos (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; BUENO et al., 2012; OU-YANG et al., 2013; RODRIGUES et al., 2017) apresentaram baixo risco de viés para sete domínios avaliados. Em dois estudos houve risco incerto de viés em todos ou na maioria dos domínios (ECEVIT et al., 2011; HSIEH et al., 2018). Em cinco estudos houve um ou dois riscos incertos de viés (ROSALI et al., 2015; DOLGUN; BOZLAK, 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017; PENG et al., 2018; SHUKLA et al., 2018). Em cinco estudos mostraram pelo menos um a três domínios com alto risco de viés (SIMONSE et al., 2012; NANAVATI et al., 2013; DESAI et al., 2017; COLLADOS-GOMEZ et al., 2018; HSIEH et al., 2018). Desse modo, mais de 50% de todos os domínios foram baixo risco de viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bueno et al 2012	+	+	+	+	+	+	+
Collados-Gomez et al 2018	+	+	+	+	+	+	-
Desai et al 2017	+	+	-	-	+	+	?
Dolgun et al 2017	+	+	+	+	?	+	+
Ecevit et al 2011	?	?	?	?	?	?	?
Holsti et al 2011	+	+	+	+	+	+	+
Hsieh et al 2018	?	?	?	?	?	+	-
Nanavati et al 2013	+	+	-	-	+	+	-
Ou-Yang et al 2013	+	+	+	+	+	+	+
Peng et al 2018	+	?	?	+	+	+	+
Rodrigues et al 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rosali et al 2015	+	+	+	+	?	+	+
Sener et al 2017	?	+	+	+	+	+	+
Shukla et al 2018	+	+	?	+	+	+	+
Simonse et al 2012	+	+	-	-	+	+	+

Figura 3: Avaliação individual da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão.

Nota: + baixo risco de viés; - alto risco de viés; ? risco incerto de viés

4.2. Características dos estudos

Dos 15 estudos incluídos, dois foram multicêntricos (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; COLLADOS-GOMEZ et al., 2018). Em relação ao país de origem, cinco estudos foram realizados na Índia (NANAVATI et al., 2013; ROSALI et al., 2015; DESAI et al., 2017; RODRIGUES et al., 2017; SHUKLA et al., 2018), três na Turquia (ECEVIT et al., 2011; DOLGUN; BOZLAK, 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017;), três em Taiwan (OU-YANG et al., 2013; HSIEH et al., 2018; PENG et al., 2018), um na Espanha (COLLADOS-GOMEZ et al., 2018), um nos Países Baixos (SIMONSE et al., 2012), um no Canadá (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011) e um no Brasil (BUENO et al., 2012). Esses estudos foram publicados de 2011 a 2018, com maioria nos anos de 2017 e 2018 (n=8), e avaliaram 1.154 RNPTs.

Quanto à amostra do estudo, em geral, observou-se que a IG como critério de inclusão variou entre os estudos analisados. Três estudos estipularam como IG mínima os RNPTs classificados como muito pré-termo, dois estudos, RNPTs de moderado a tardio, um estudo utilizou média da IG, obtendo RNPTs classificados como moderados. Nove estudos, não definiram IG mínima, assim a amostra consiste em RNPTs extremos (<28 semanas) a tardios.

Apenas dois estudos avaliaram o manejo da dor em RNPT utilizando a amamentação (n= 128 RNPT) (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; SIMONSE et al., 2012), e treze estudos utilizaram o leite materno isolado como intervenção (n=1.026 RNPT) (ECEVIT et al., 2011; BUENO et al., 2012; NANAVATI et al., 2013; OU-YANG et al., 2013; ROSALI et al., 2015; DESAI et al., 2017; DOLGUN; BOZLAK, 2017; RODRIGUES et al., 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017; COLLADOS-GOMEZ et al., 2018; HSIEH et al., 2018; PENG et al., 2018; SHUKLA et al., 2018). Em seis estudos, o leite materno teve seu efeito analgésico avaliado quando combinado a outras intervenções não farmacológicas.

Quanto à forma de administração, a amamentação foi realizada antes e continuou durante o procedimento doloroso, porém houve variação quanto ao seu início de aplicação. Um estudo realizou o procedimento após dois minutos de

mamada, no outro estudo, o procedimento foi feito após observação de sucção contínua pelo RN.

Para o leite materno, os estudos apresentaram diferenças tanto no volume administrado, quanto ao tempo de duração da intervenção. Dois estudos determinaram o volume de leite administrado conforme a IG, que variou de 0,1ml a 2ml. Três estudos definiram a dose conforme o peso do RN, com valores de 0,3ml/kg, 1ml/kg e 2ml/kg. Sete estudos utilizaram dose única para toda a amostra, mas com volume diferente em cada estudo, sendo de 0,2ml, 1ml, 2ml e 5ml. A dose de 2ml foi a mais utilizada, prevalecendo em quatro estudos. E um estudo não mencionou o volume administrado. O tempo de aplicação do leite em dois minutos antes do procedimento foi utilizado em dez estudos. O tempo de um minuto, três minutos e administração imediata ao procedimento apareceu em um estudo cada.

O desfecho avaliado na maioria dos estudos (n=12, 80%) foi o escore de dor pelo *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) (BUENO et al., 2012; SIMONSE et al., 2012; NANAVATI et al., 2013; ROSALI et al., 2015; DESAI et al., 2017; DOLGUN; BOZLAK, 2017; RODRIGUES et al., 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017; COLLADOS-GOMEZ et al., 2018; HSIEH et al., 2018; PENG et al., 2018; SHUKLA et al., 2018). Outras quatro escalas validadas foram utilizadas nos estudos, a escala BIIP (n=1), a COMFORTneo (n=1), a NIPS (n=1) e a N-PASS (n=1). Os desfechos fisiológicos foram avaliados em três estudos e os comportamentais, como o choro, em quatro estudos. Destaca-se que em dois estudos, além de se investigar a dor, analisou-se a incidência de eventos aversos ligados às intervenções (n=1) e a habilidade de amamentação utilizando o *The Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale* (PIBBS) (n=1).

A intervenção analgésica mais utilizada nos estudos para comparação da eficácia da amamentação e do leite materno foi à solução adocicada, (BUENO et al., 2012; SIMONSE et al., 2012; OU-YANG et al., 2013; DESAI et al., 2017; DOLGUN; BOZLAK, 2017; RODRIGUES et al., 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017; COLLADOS-GOMEZ et al., 2018; HSIEH et al., 2018). Outras intervenções foram utilizadas como comparador, seja de forma isolada ou combinadas, como a SNN (n=5), água destilada (n=4), enrolamento (n=4), contenção (n=2), PC (n=2), acupuntura (n=1) e musicoterapia (n=1).

Os procedimentos dolorosos estudados foram à punção de calcâneo (n=8) (ECEVIT et al., 2011; HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; BUENO et al., 2012; SIMONSE et al., 2012; OU-YANG et al., 2013; HSIEH et al., 2018; PENG et al., 2018; SHUKLA et al., 2018), exame oftalmológico para retinopatia da prematuridade (ROP) (n=3) (ROSALI et al., 2015; DOLGUN; BOZLAK, 2017; ŞENER TAPLAK et al., 2017), aspiração de vias aéreas (n=2) (DESAI et al., 2017; RODRIGUES et al., 2017), remoção de fita adesiva (n=1) (NANAVATI et al., 2013) e punção venosa (n=1) (COLLADOS-GOMEZ et al., 2018).

4.3. Amamentação

Dos dois estudos que investigaram a amamentação como intervenção analgésica para o procedimento de punção de calcâneo (HOLSTI et al., 2011; SIMONSE et al., 2012), seus principais dados são apresentados a seguir:

Holsti, Oberlander e Brant (2011) avaliaram 57 RNPTs com IG entre 30 a 36 semanas + 6 dias. A resposta à dor durante o procedimento de punção de calcâneo foi avaliada em dois grupos, o grupo amamentação e o grupo de SNN (chupeta) utilizando o escore da escala BIIP e FC. Os autores também avaliaram a maturidade na habilidade dos RNPTs em amamentar, antes e durante as 24 horas, após a intervenção alimentar, daqueles randomizados para o grupo da amamentação. Com intuito de verificar associação entre a redução da dor e aqueles com habilidade mais desenvolvida para o ato de mamar. Tal avaliação utilizou o *The Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale* (PIBBS).

Os RNPTs do grupo amamentação (n= 28) ficaram no colo das mães por 5 minutos antes da coleta de sangue, e iniciaram a amamentação 2 minutos antes do procedimento e continuaram até o último contato pelo técnico de laboratório. Após, os RNs foram mantidos no colo de suas mães durante 5 minutos para recuperação, mas não foram alimentados. No grupo de SNN (n=29), os RNPTs permaneceram em seus leitos e foi oferecida uma chupeta 2 minutos antes do procedimento, e mantido durante a punção.

Os RNPTs dos grupos amamentação e SNN apresentaram redução significativa nos escores da escala BIIP ($p < 0,05$, IC -4,4 a -2,9) entre o período da punção/ ordenha do calcanhar para o período de recuperação (duração de 5 minutos), porém as diferenças entre os dois grupos não foram significativas ($p = 0,44$, IC -1,60-0,69).

Com relação à FC, os dois grupos apresentaram diminuição na FC média ($P < 0,05$, IC-17,2 para -8,9) entre o período da punção/ordenha do calcanhar para o período de recuperação, porém também não houve diferença entre os grupos ($p = 0,73$, IC-7,0-10,0).

Quanto ao resultado da escala PIBBS, a habilidade dos RNPTs em efetuar longos períodos de sucção foi relacionada a menores pontuações na escala BIIP ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Ao comparar os grupos de acordo com a habilidade de sucção do RNPT, os resultados mostraram menores escores da escala BIIP para aqueles que apresentam um número igual ou maior de 10 sucções/pausa ($p = 0,004$) e melhor recuperação quando apresentavam reflexo de busca ($p = 0,03$). Assim, é possível concluir que os RNPTs que demonstraram comportamentos com maior habilidade para mamar, tiveram menor resposta ao estímulo doloroso.

Não foram encontrados efeitos adversos imediatos no desenvolvimento da habilidade de amamentar ao realizar um procedimento doloroso durante a amamentação, a média dos escores do pré-teste no PIBBS foi de $11,4 \pm 4,9$ e aumentou para $12,7 \pm 4,5$ ($p < 0,01$, IC 2,7 a 0,2).

O estudo de Simonse et al. (2012) avaliou 71 RNPTs de 32 a 36 semanas e 6 dias de gestação durante a punção de calcâneo, e compararam o efeito analgésico da amamentação ($n = 23$), do leite materno em mamadeira ($n = 23$), e da sacarose 24% combinada a SNN ($n = 25$). O grupo amamentado recebeu a punção somente após o estabelecimento de uma sucção contínua ao seio materno. O grupo do leite materno recebeu leite por mamadeira, no colo da enfermeira, e após foi puncionado; o grupo de sacarose 24% recebeu 1 a 2ml da solução combinada a SNN 2 minutos antes do procedimento no berço. A dor foi avaliada pelas escalas PIPP, como desfecho primário, e COMFORTneo, como desfecho secundário.

Vale destaque, que o estudo relata que no grupo do leite materno a intervenção foi administrada por mamadeira, contudo em certas partes do texto foi descrito o uso de uma seringa no procedimento. Sem mencionar, que não foi citado o volume do leite oferecido ao RNPT. Para o grupo da sacarose não foi mencionado o que foi utilizado para a SNN, e se a mesma manteve-se durante o procedimento.

Os autores partiram da hipótese que o grupo do leite (amamentação e leite materno) teria um efeito analgésico melhor que a sacarose. O grupo do leite teria uma diferença no escore PIPP de 3 pontos a menos que o grupo da sacarose.

O estudo concluiu que não houve diferenças significativas no escore PIPP entre o grupo do leite (6,1) comparado com a sacarose (5,5), com uma MD 0,6 (95% IC -1,6 a 2,8; $p=0,58$), e nem no escore COMFORTneo com MD 1,8 (95% IC -0,3 a 4; $p=0,092$).

Ao observar os escores por grupos de intervenção, foi possível identificar que o grupo da amamentação apresentou pontuação maior de dor nas escalas em relação ao grupo do leite materno em mamadeira e sacarose 24% combinado a SNN. Na escala PIPP, a amamentação apresentou uma média no escore de 7,04 (95% IC 5.27 a 8.81) e o leite materno de 5.11 (95% IC 3.39 A 6.84) e a sacarose de 5.47 (95% IC 3.74 a 7.20). Na COMFORTneo, a amamentação teve uma média de 19.0 (95% IC 17.3 a 20.7), o leite de 16.3 (95% IC 14.6 a 18.0) e a sacarose de 15.8 (95% IC 14.1 a 17.5) (valores ajustados).

Autor Ano/País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Holsti, Oberlander e Brant (2011) Canadá	57 RNPT 30-36s IG	Amamentação (n=28): Sugou seio materno 2 min antes, e durante a punção.	SNN (n=29): 2 min antes e durante punção	Escore BIIP: (3 fases) 1 min na linha de base + 1º min da punção + 1 min na fase de recuperação FC: (3 fases) 1 min na linha de base + 1º min da punção+ 1 min na fase de recuperação	Ambos os grupos apresentaram diminuição do escore BIIP (p<0,05) e FC (p<0,05) no período de recuperação, porém não houve diferenças significativas (BIIP, p=0,44; FC, p=0,73).
Simonse et al. (2012) Países Baixos	71 RNPT 32-36s IG	Amamentação (n=23): Sugou seio materno até estabelecimento de sucção contínua, e manteve durante punção.	Leite materno (n=23): No colo, punção após sucção contínua da mamadeira, manteve durante punção. Não descreve volume administrado Sacarose 24% + SNN (n=25): No berço, 1-2 ml 2 min antes da punção.	Escore PIPP: Até 2 min após punção. Escore COMFORTneo: Até 2 min após punção.	Não houve diferença significativa entre os grupos para o escore PIPP (p=0,58) e COMFORTneo (p=0,092).

Quadro 3: Síntese dos estudos que investigaram o uso da amamentação para o alívio da dor durante punção de calcâneo em recém-nascidos pré-termo.

Nota: RNPT: recém-nascido pré-termo; IG: idade gestacional; s: semanas; min: minutos; FC: frequência cardíaca; SNN: sucção não nutritiva; PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; BIIP: *Behavioral Indicators of Infant Pain*.

4.4. Leite Materno

Os estudos que examinaram o leite materno, como intervenção para o alívio da dor, são apresentados de acordo com o tipo de procedimento doloroso.

4.4.1. Leite materno na punção de calcâneo

Seis estudos avaliaram a eficácia do leite materno para o alívio da dor durante a punção de calcâneo (575 RNPTs) (ECEVIT et al., 2011; BUENO et al., 2012; OU-YANG et al., 2013; HSIEH et al., 2018; PENG et al., 2018; SHUKLA et al., 2018), conforme ilustrado no Quadro 4.

Bueno et al. (2012) em seu estudo comparam a eficácia do leite materno (n=56) versus glicose 25% (n=57) nas respostas à dor em 113 RNPT tardios durante a punção do calcâneo, em relação ao escore PIPP, choro (incidência e duração) e a ocorrência de eventos adversos. Os autores administraram 2ml de glicose a 25% ou 2ml de leite materno, por meio de uma seringa sem agulha, na porção anterior da língua, 2 minutos antes da punção.

Os resultados mostraram um escore significativamente menor da escala PIPP, no período de até 3 minutos após a punção, no grupo da glicose em comparação ao leite materno. Nos primeiros 30 segundos após o procedimento, um número menor de RNs que receberam glicose apresentou escores PIPP ≥ 7 em comparação ao grupo do leite materno (glicose: 11/43 [25,6%]; leite: 24/40 [60,0%]; $p=0,002$). No grupo da glicose 25% o escore PIPP < 6 foi presente em todos os períodos analisados. O grupo do leite obteve esse escore a partir dos 90 segundos pós-procedimento.

Quanto aos desfechos secundários, foi observada uma menor incidência de choro no grupo glicose (19/45 [42,2%]) em comparação com ao grupo leite materno (33/42 [78,6%], $p=0,001$). Os RNPT que receberam glicose tiveram uma duração do choro menor (média, 14,53%, $\pm 19,98\%$) do que aqueles que receberam leite materno (média de 32,02%, $\pm 29,02$; $p = 0,014$). Não houve diferença na incidência

de eventos adversos entre o grupo leite materno (5 [11,6%]) e glicose (4 [8,9%], $p = 0.736$).

Ou-Yang et al. (2013) compararam o leite materno com a glicose 25% e água destilada (placebo) após a administração a todos os grupos com 5ml de dose, em seringa na cavidade oral, em 2 minutos antes da punção em uma amostra de 123 RNPT (leite, $n=40$; glicose, $n=39$; água, $n=44$). O desfecho primário avaliado foi a duração do primeiro choro. Os desfechos secundários foram o escore da escala N-PASS, latência do primeiro choro (o intervalo de tempo entre a punção e o início do choro) e as alterações da FC, frequência respiratória (FR), SaO_2 , e pressão arterial (sistólica [PAS] e diastólica [PAD]).

Para o desfecho primário, a duração do primeiro choro foi menor no grupo da glicose (2,0 segundos) comparado ao leite materno (29,5 segundos) e água (70,5 segundos) ($p=0,010$; $p<0,05$). Em relação aos desfechos secundários, os escores da escala de dor N-PASS foram significativamente menores nos grupos glicose e leite materno em comparação com o grupo da água nos 1, 2 e 3 minutos após a punção do calcânhar ($p <0,05$), porém não houve diferença entre a glicose e o leite materno. A latência do choro foi maior no grupo da glicose (122,0 segundos) (leite materno: 55,5 segundos; placebo: 7,5 segundos, $p=0,007$; $p<0,05$). Os parâmetros fisiológicos (FC, FR, SaO_2 , PAS e PAD) não diferiram estatisticamente entre os grupos nos 3 minutos após a punção do calcâneo ($p>0,05$).

Hsieh et al. (2018) realizaram um ECR cruzado com 20 RNPTs para examinar o efeito analgésico das seguintes intervenções: leite materno ($n=20$), glicose 10% ($n=20$), água destilada ($n=20$) e nenhum tratamento ($n=20$). Os autores administraram 1 ml/kg de uma das soluções, via oral, 1 minuto antes da punção, e avaliaram o escore PIPP entre 0-3 minutos após procedimento.

Os resultados mostraram que existem diferenças significativas ($p <0,05$) nos escore PIPP entre o leite materno e nenhum tratamento em todos os períodos de tempo analisados, e entre o leite materno e a água destilada no período de 30 segundos a 3 minutos. O escore PIPP não foi significativamente diferente entre os grupos leite materno e glicose 10%, em nenhum dos períodos avaliados ($p>0,05$).

Contudo, o grupo do leite foi o único a apresentar escore PIPP <6 a partir do período de 1 a 2 minutos pós-procedimento. Nenhum evento adverso ocorreu neste estudo.

Os autores informam que foi realizado um estudo prospectivo, no qual é relatado que os RNPTs foram randomizados de forma cruzada (*crossover*) para os grupos de intervenção. Não há informações claras quanto à forma da randomização da amostra.

Em três estudos o leite materno foi combinado a outros métodos não farmacológicos, sendo acupuntura, sucção não nutritiva (SNN), contato pele a pele (CPP), contenção facilitada (CF) e musicoterapia (MT).

No estudo de Ecevit et al. (2011), os autores realizaram um ECR cruzado em 10 RNPTs com a proposta de avaliar o efeito analgésico da aplicação da acupuntura associado ao leite materno (n=10) e SNN versus a administração isolada do leite materno (tratamento de rotina na unidade) (n=10) mais a SNN para o alívio da dor na punção de calcâneo, avaliando como desfechos, a FC, FR, SaO₂, PAS, PAD, duração do choro e o escore da escala NIPS.

No grupo do leite materno foi administrado uma dose de 2ml/kg 2 minutos antes do procedimento, não relatado a via, se por seringa ou mamadeira, combinado com administração da SNN (chupeta) durante punção do calcâneo. Para o grupo da acupuntura, a agulha foi aplicada por 30 minutos e depois retirada, combinada ao leite materno (2ml/kg 2 minutos antes do procedimento) e a SNN (chupeta aplicada durante o procedimento). Não foi especificado o momento da retirada da agulha de acupuntura, se antes, durante ou após o procedimento.

Os autores identificaram que não houve alterações significativas nos indicadores fisiológicos de SaO₂, FC, FR, PAS e PAD entre os grupos. O escore de dor da escala NIPS e a duração média do choro foram significativamente menores no grupo de acupuntura combinado ao leite materno e SNN (NIPS: 4,2±1,9, p=0; duração do choro: 72,8 ±40,2 segundos p=0) em comparação ao grupo de leite materno combinado a SNN (NIPS: 6,1±0,8 p=0; duração do choro: 138,1±42,6 segundos p=0).

Peng et al. (2018) examinaram em 109 RNPTs o efeito analgésico do leite materno combinado com a SNN (n=37) ou leite materno combinado a SNN e contenção facilitada (CF) (n=36), comparado ao grupo controle (toque suave e conforto verbal) (n=36). O leite materno foi administrado via seringa na dose de 0,5 a 2,0 ml, conforme a IG (27-28 semanas: 0,5 ml; 28s1d - 30 semanas: 1,0 ml; 30s1d - 32 semanas: 1,5 ml; 32s1d-37 semanas: 2 ml), combinado com a SNN, 2 minutos antes da punção. O escore de dor da escala PIPP foi avaliado em oito fases, que compreende 10 minutos de período basal (fase 1), 2 minutos da punção (fase 2 [1º minuto]; fase 3 [2º minuto]) e 10 minutos de recuperação pós procedimento (fase 4 a 7 [1º ao 4º minuto]; fase 8 [10º minuto]).

O grupo do leite + SNN apresentou nos escores do PIPP, durante a punção e até 2º minuto pós-procedimento (média: fase 2: 2,63; fase 3: 4,30; fase 4: 2,81 e fase 5: 2,27; $p < 0,05$), uma média significativamente inferior aos escores do PIPP no mesmo período para o grupo controle. Do mesmo modo, o grupo leite + SNN + CF obtiveram menores escores da escala PIPP em todas as fases avaliadas (média, fase 2: 2,65, fase 3: 3,64, fase 5: 1,77, fase 6: 1,40, fase 7: 1,16 e fase 8: 2,21; $p < 0,05$), com exceção do 1º minuto após punção (fase 4), em comparação ao grupo controle.

A combinação do leite materno, SNN mais CF e leite materno mais SNN resultaram em 87,4% e 95,7%, respectivamente, em menores chances de dor moderada a intensa do que aqueles que receberam toque suave e conforto verbal, além de que, a adição da CF ajudou os RNPTs recuperarem mais cedo.

Shukla et al. (2018) compararam o uso isolado do leite materno e a sua combinação com dois métodos não farmacológicos para a redução da dor durante a punção de calcâneo em 200 RNPTs. Os autores dividiram os RNPTs em quatro grupos de tratamento: o grupo do leite materno (LM) (grupo de controle) (n=51) que recebeu dose de 2ml, por copinho, 2 minutos antes do procedimento; o grupo contato pele a pele (CPP) (n=50) combinado ao leite materno (2ml, por copinho, 2 minutos antes do procedimento), os RNPTs foram colocados em CPP 10 minutos antes da punção e mantidos após o procedimento, não sendo descrito o tempo total; o grupo de musicoterapia (MT) (n=49) combinado ao leite materno (2ml, por copinho, 2 minutos antes do procedimento), a música utilizada foi música instrumental

clássica de flauta indiana, foi iniciada 10 minutos antes e continuou por 5 minutos depois do procedimento, e fornecida por aparelho de telefone móvel ao nível da orelha do RNPT; e o quarto grupo foi a combinação dos três métodos (LM+CPP+MT) (n=50).

O estudo teve como desfecho investigado o escore da escala PIPP de 30 segundos após punção. O estudo mostrou que o escore PIPP total foi significativamente menor no grupo LM+CPP ($p<0,001$), bem como no LM+CPP+MT ($p=0,001$) em relação ao grupo controle (somente leite materno). No entanto, não houve diferença entre os grupos controle (LM) e LM+MT ($p=0,18$). Não foram relatados eventos adversos relacionados a nenhuma intervenção do estudo.

Autor Ano/País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Bueno et al., 2012 Brasil	113 RNPT 34-36s IG	LM (n=56): 2ml via seringa, 2min antes da punção.	Glicose 25% (n=57): 2ml via seringa, 2 min antes da punção	Escore PIPP: cada 30s durante os 3 min após punção. Choro: incidência e porcentagem nos 3 min após punção. Evento adverso: incidência	-Menor escore PIPP ($p=0,002$), duração ($p=0,014$) e incidência ($p=0,001$) do choro foram observados na glicose. -Não houve diferença entre grupos quanto aos eventos adversos ($p=0,736$).
Ou-Yang et al., 2013 Taiwan	123 RNPT <37s IG	LM (n=40): 5ml via seringa, 2 min antes da punção.	Glicose 25% (n=39): 5ml via seringa, 2 min antes da punção Água destilada (n=44): 5ml via seringa, 2 min antes da punção	Duração 1º choro: após punção. Escore N-PASS: 1, 2 e 3 min após punção Latência 1º choro: intervalo entre a punção e o início do choro Parâmetros fisiológicos: 1 min na fase basal e 3 min após punção	-Duração do choro: menor na glicose comparado a água e ao leite ($p=0,010$). -N-PASS: menor no LM e glicose em 1 a 3 min após a punção, não houve diferença entre a glicose e leite. -Latência do choro maior na glicose ($p=0,007$). -Parâmetros fisiológicos: não houve diferença entre grupos.
Hsieh et al., 2018 Taiwan	20 RNPT <37s IG	LM (n=20): 1 ml/kg, 1 min antes da punção.	Glicose 10% (n=20): 1 ml/kg, 1 min antes da punção. Água destilada (n=20): 1 ml/kg, 1 min antes da punção. Sem Tratamento (n=20)	Escore PIPP: intervalos de 0- 30s, 30-60s, 1-2min, 2-3min, 3- 4min, e 4-5 min após punção.	-Não houve diferença significativa entre o grupo do leite e glicose ($p>0,05$). -Leite com menor escore PIPP no período de 30s a 3 min após punção, comparado à água ($p<0,05$). - Houve diferença significativa favorável ao leite em comparação ao grupo sem tratamento ($p<0,05$).

Quadro 4: Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para o alívio da dor durante a punção de calcâneo em recém-nascidos pré-termo. (continua)

Autor Ano/País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Ecevit et al., 2011 Turquia	10 RNPT <37s IG	LM+SNN (n=10): 2ml/kg, 2 min antes + chupeta durante punção	Acupuntura+LM+SNN (n=10): agulha por 30 min + 2ml/kg de LM 2 min antes + chupeta durante punção.	Parâmetros fisiológicos: fase basal e 3 min após punção Escore NIPS: durante punção Duração do choro: durante 4 min	-Parâmetros fisiológicos não tiveram diferenças significativas entre os grupos ($p>0,05$). -Escore NIPS e duração do choro foram menores para acupuntura+LM+SNN ($p<0,05$).
Peng et al., 2018 Taiwan	109 RNPT 27 a <37s IG	LM+SNN (n=37): 0,5-2,0 ml LM via seringa +chupeta 2 min antes da punção	LM+SNN+CF (n=36): 0,5-2,0 ml LM via seringa + chupeta, 2 min antes+ CF durante punção. Cuidados de rotina (n=36): toque suave e conforto verbal.	Escore PIPP: 10 min antes, 2 min durante e 10 min após punção	-Menores escores PIPP para LM+SNN+CF e LM+SNN comparado aos cuidados de rotina ($p<0,05$)
Shukla et al., 2018 Índia	200 RNPT 28-36s IG	LM (n=51): 2ml via copo, 2 min antes da punção.	LM+CPP+MT (n=50): 2ml LM via copo 2 min antes +10 min CPP antes e durante+MT por 5 min LM+CPP (n=50): 2ml LM via copo, 2 min antes+10 min CPP antes e durante punção. LM+MT (n=49): 2ml LM via copo 2 min antes +MT por 5 min	Escore PIPP: 30s após punção	-Os grupos LM+CPP ($p<0,001$) e LM+CPP+MT ($p=0,001$) tiveram escore PIPP significativamente menor comparado ao LM. -Houve semelhança entre os grupos LM e LM+MT ($p=0,18$).

(continuação) - Quadro 4: Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para o alívio da dor durante a punção de calcâneo em recém-nascidos pré-termo.

Nota: RNPT: recém-nascido pré-termo; s: semanas; IG: idade gestacional; min: minuto; PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; NIPS: *Neonatal Infant Pain Score*; N-PASS: *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale*; LM: leite materno; CPP: contato pele a pele; MT: musicoterapia; SNN: sucção não nutritiva; CF: contenção facilitada.

4.4.2. Leite materno no exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade

Conforme apresentado no Quadro 5, três estudos (187 RNPTs) utilizaram o leite materno em combinação a outros métodos não farmacológicos e anestésicos tópicos no alívio da dor durante o exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade (ROP).

Rosali et al. (2015) avaliaram o efeito da adição do leite materno combinado aos cuidados de rotina comparado ao grupo controle para redução da dor no exame ROP, em 40 RNPTs. No grupo do leite materno (n=20), os RNPTs receberam 2ml de leite materno, por copinho, 2 minutos antes do exame, combinado aos cuidados de rotina que inclui contenção, enrolamento do RN em pano ou cueiro (*swaddling*) e administração ocular de proparacaína tópica (sem relato do volume em ml ou quantidade de gotas). No grupo controle (n=20) os RNPTs receberam somente cuidados de rotina (aninhar, enrolamento e proparacaína tópica).

O estudo teve como desfecho o valor do escore PIPP durante o procedimento e nos minutos um e cinco após exame. Os resultados apresentaram um escore PIPP significativamente menor no grupo que recebeu leite materno durante o exame, e essa diferença manteve-se até os 5 minutos após o procedimento ($p < 0,05$).

Durante o exame, os RNPTs de ambos os grupos apresentaram dor intensa, porém esta foi significativamente maior no grupo controle (cuidados de rotina). No 1º minuto de recuperação, o grupo controle continuou a sentir dor intensa, enquanto diminuiu para dor moderada no grupo do leite materno. No 5º minuto, o grupo controle atingiu dor moderada, enquanto o grupo do leite demonstrou apenas dor leve.

Dolgun e Bozlak (2017) avaliaram o efeito analgésico de 0,2ml de leite materno combinado ao enrolamento (*swaddling*) (n=29) e comparou ao uso 0,2ml de sacarose 24% combinado ao enrolamento (n=29) ou a 0,2ml de água destilada combinada ao enrolamento (n=29) numa amostra de 87 RNPTs submetidos ao exame ROP. Todos os grupos receberam anestésico tópico.

Os autores utilizaram a escala PIPP para mensurar a resposta à dor, porém não encontraram diferença significativa entre os grupos de tratamento ($p>0,05$). Os escores de dor dos RNPTs nos grupos do leite e sacarose apresentaram diminuição após os exames (média de 4.86 ± 1.27 e 4.59 ± 1.64 , respectivamente), contudo foram maiores do que antes do procedimento (média de 3.41 ± 0.63 e 3.00 ± 1.10 , respectivamente). Durante o exame os grupos apresentaram dor moderada (escore PIPP 8 a 9) e, após o procedimento dor leve (escore PIPP 4 a <6).

Outro estudo também comparou o efeito do leite materno com a sacarose na redução da dor do exame ROP. Şener Taplak et al. (2017) analisaram em 60 RNPTs a efetividade do leite materno ($n=20$), da sacarose 33% ($n=20$) e água destilada ($n=20$) na dose de 1ml em 2 minuto antes do procedimento. Além, da aplicação do anestésico tópico para todos os grupos. Conforme os valores médios da escala PIPP os grupos não diferiram antes (dor leve) e durante (dor intensa) o exame ROP ($p>0,05$). Os escores médios da escala PIPP após o exame também não diferiram significativamente entre a sacarose e o leite, mas houve diferença em comparação ao grupo controle (água) ($p<0,001$).

No grupo do leite materno, os RNPTs retornaram aos escores iniciais da escala PIPP mais rapidamente (média de início 2.10 ± 0.55 , após exame de 3.20 ± 1.36 , em 3 minutos [mediana]) em relação à sacarose (média de início de 2.05 ± 0.75 , após exame de 3.65 ± 1.78 , em 3,5 minutos [mediana]) e controle (média de início de 2.50 ± 0.68 , após exame de 5.90 ± 1.61 , em 6 minutos [mediana]). No estudo, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos em termos de valores médios para FC e SaO_2 ($p=0,256$, $p=0,763$, respectivamente).

Autor Ano/País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Rosali et al., 2015 Índia	40 RNPT <35s IG	LM+ cuidado de rotina (n=20): 2ml via copo 2 min antes do ROP + contenção, enrolamento e anestésico tópico.	Cuidados de rotina (n=20): contenção, enrolamento e anestésico tópico.	Escore PIPP: fase basal + durante ROP + 1 min e 5 min após ROP	-Escore PIPP significativamente menor durante o ROP no grupo LM, e a diferença persistiu até 5º minuto após o exame.
Dolgun e Bozlak 2017 Turquia	87 RNPT <32s IG	LM + enrolamento (n=29): 0,2 ml via seringa, imediatamente ao ROP + anestésico tópico.	Sacarose 24%+enrolamento (n=29): 0,2 ml via seringa, imediatamente ao ROP + anestésico tópico. Água+enrolamento (n=29): 0,2 ml via seringa, imediatamente ao ROP + anestésico tópico.	Escore PIPP: 1 min antes + durante o ROP + 2 min após o ROP	-Os escores PIPP de dor não diferiram estatisticamente entre os grupos ($p>0,05$).
Şener Taplak et al., 2017 Turquia	60 RNPT $\leq 32s$ IG	LM (n=20): 1ml 2min antes do ROP + anestésico tópico	Sacarose 33% (n=20): 1ml 2 min antes do ROP + anestésico tópico. Água (n=20): 1ml 2 min antes do ROP + anestésico tópico.	Escore PIPP: 5 min antes + durante o ROP + 5 min após ROP	-Não houve diferença significativa no escore entre o leite e a sacarose, mas houve em comparação a água ($p<0,001$). -Grupo LM, após o ROP, retornou ao escore PIPP de dor inicial (dor leve) mais rápido.

Quadro 5: Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para alívio da dor durante o exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos pré-termo.

Nota: RNPT: recém-nascido pré-termo; IG: idade gestacional; min: minuto; s: segundos; PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; ROP: exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade; LM: leite materno.

4.4.3. Leite materno na aspiração de vias aéreas

Dois estudos relataram o uso do leite materno para a redução da dor relacionada à aspiração das vias aéreas dos RNPTs em assistência ventilatória (148 RNPTs) (Quadro 6).

No estudo de Desai et al. (2017) foram avaliados 108 RNPTs em ventilação assistida invasiva e não invasiva. Na primeira fase do estudo, os autores aplicaram a escala PIPP para avaliar a dor durante a aspiração das vias aéreas, e observaram um aumento significativo no escore médio da escala PIPP pré-procedimento comparado durante o procedimento ($7,90 \pm 2,50$ e $13,63 \pm 2,57$, respectivamente; $p < 0,001$), caracterizando dor intensa.

Na segunda fase do estudo, foi comparado o efeito analgésico de três métodos durante a aspiração das vias aéreas, o uso de 2ml de leite materno ($n=36$) e sacarose ($n=36$) (não mencionado a concentração), 2 minutos antes da aspiração e o uso do enrolamento (*swaddling*) ($n=36$) por 10 a 15 minutos antes do procedimento. O escore médio da escala PIPP pós-intervenção foi de $12,88 \pm 3,59$ para o grupo leite materno, $11,47 \pm 3,23$ para o grupo enrolamento e $12,11 \pm 3,87$ para o grupo sacarose, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p=0,24$). A média do PIPP após procedimento foi menor nos três grupos quando comparado ao escore PIPP sem uso de intervenção analgésica, apesar de não apresentar diferença estatística entre os escores das duas fases.

Os RNPTs ainda apresentaram uma resposta à dor, de moderada a intensa, durante a aspiração, mesmo após o uso das intervenções. Em análise de subgrupo, nenhuma das intervenções (leite materno, sacarose e enrolamento) foi efetiva no alívio da dor durante a aspiração em RNPT sob ventilação invasiva ($n=65$) ($p=0,44$), conforme escore da escala PIPP (apresentou dor moderada a intensa), contudo essas intervenções foram efetivas para aliviar a dor em RNPTs com ventilação não invasiva ($n=43$) ($p=0,005$).

Vale destacar que, os autores não relataram se a população em ventilação assistida fazia ou não uso de sedação ou sedo-analgesia. Além, da falta do relato de

subgrupo de ventilação invasiva e não invasiva durante a primeira fase, bem como a média dos escores PIPP entre os grupos de intervenção por subgrupo.

Rodrigues et al. (2017), em um estudo com 40 RNPTs em CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), avaliaram o efeito da administração de 0,3ml/kg do leite materno (n=20) e da glicose 25% (n=20) na redução da dor, em 3 minutos antes da aspiração nosofaríngea em comparação ao grupo controle, os mesmos RNPTs submetidos a uma segunda aspiração sem tratamento. O desfecho analisado foi o escore da escala PIPP durante aspiração e nos minutos um e cinco pós-procedimento.

O estudo demonstrou que não houve diferença significativa entre a glicose 25% e o leite materno na redução da dor durante a aspiração (média de 11.25 ± 2.73 e 11.35 ± 3.05 , respectivamente, $p=0,91$), no 1º minuto após aspiração (média de 7.15 ± 3.45 e 6.6 ± 3.27 , respectivamente, $p=0.60$) e no 5º minuto após aspiração (média de 4.6 ± 1.85 e 4.15 ± 1.87 , respectivamente, $p=0,44$). Ambos os grupos apresentaram uma resposta à dor moderada a intensa (PIPP >6) durante e após um minuto da aspiração. E resposta à dor leve (PIPP <6) no 5º minuto após aspiração.

No grupo leite materno em comparação ao grupo controle (sem tratamento) houve diminuição significativa no escore de dor na escala PIPP durante a aspiração (média de 11.35 ± 3.05 e 13.45 ± 3.27 , respectivamente, $p=0.04$), no 1º minuto após aspiração (média de 6.6 ± 3.27 e 9.1 ± 3.23 , respectivamente, $p=0.02$) e no 5º minuto (média de 4.15 ± 1.87 e 6.3 ± 3.06 , respectivamente, $p=0.01$). Já para o grupo da glicose não houve diferença significativa em relação ao grupo controle no 1º e 5º minuto ($p=0,19$ e $p=0,12$, respectivamente).

Os autores relatam que RNs em uso de analgésicos e sedativos ou anticonvulsivantes foram excluídos do estudo.

Autor/Ano País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Desai et al., 2017 Índia	108 RNPT <37s IG	LM (n=36): 2ml 2 min antes da aspiração.	Sacarose (n=36): 2ml 2min antes da aspiração. Enrolamento (n=36): 10 a 15min antes da aspiração.	Escore PIPP: fase pré-aspiração + fase pós-aspiração	- Não houve diferença significativa entre os três grupos (p=0,24). - Em geral, não houve redução significativa no escore PIPP em nenhum grupo, durante aspiração. - No subgrupo de ventilação não invasiva houve uma redução significativa do escore (p=0,005) em todos os grupos.
Rodrigues et al., 2017 Índia	40 RNPT <37s IG	LM (n=20): 0,3ml/kg por copo 3min antes da aspiração.	Glicose 25% (n=20): 0,3ml/kg via copo 3min antes da aspiração. Sem Tratamento (n=20)	Escore PIPP: fase basal + durante aspiração + 1 min e 5 min após aspiração	-Não houve diferença significativa entre os grupos LM e glicose durante (p=0,91) e após 1°(p=0,60) e 5° minuto (p=0,44). -Os métodos reduziram escore de dor intensa para leve no 5° minuto pós-aspiração. - Houve redução significativa do escore em todos os momentos para o grupo LM em comparação ao grupo sem tratamento (p<0,05).

Quadro 6: Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para redução da dor durante a aspiração de vias aéreas em recém-nascidos pré-termo.

Nota: RNPT: recém-nascido pré-termo; IG: idade gestacional; min: minuto; s: segundos; PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; LM: leite materno.

4.4.4. Leite materno na remoção de fita adesiva e punção venosa

Entre os estudos incluídos apenas um avaliou a utilização do leite materno no alívio da dor na retirada de fita adesiva e do procedimento de punção venosa, conforme Quadro 7.

Nanavati et al. (2013) realizaram um estudo a fim de investigar a intensidade de dor relacionada à retirada de fita adesiva (micropore) durante a remoção da cânula intravenosa em RNs, bem como, o efeito analgésico do uso do leite materno e do contato pele a pele (CPP) na redução da dor após 30 segundos da remoção da fita. Os autores utilizaram a escala PIPP como desfecho do estudo.

Na primeira fase do estudo foram incluídos 60 RNs para verificação do grau de intensidade de dor relacionada à retirada de fita adesiva. Os dados apontaram que o procedimento resultou em um aumento significativo da dor após a retirada da fita (média escore PIPP pré-procedimento foi de 3,47 e pós-procedimento foi de 12,13, $p < 0,0001$), caracterizado como dor intensa na escala PIPP. Na segunda fase, 50 RNPTs foram randomizados com intuito de avaliar o efeito analgésico do CPP ($n=25$) e do leite materno ($n=25$). No grupo CPP os RNPTs foram mantidos por 15 minutos antes da remoção da fita adesiva. No grupo do leite materno, um cotonete embebido em leite foi mantido na boca, por 2 minutos antes da remoção da fita, e permaneceu durante a intervenção. Os autores, entretanto, não informam o motivo de utilizarem um cotonete para oferta do leite materno.

O estudo mostrou que o escore de dor da escala PIPP em 30 segundos após o procedimento nos grupos CPP e leite materno indicou leve ou nenhuma resposta à dor (5.92 ± 1.89 e 6.20 ± 2.10 , respectivamente). A diferença entre o escore médio da escala PIPP não diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,62$). Os autores concluem que a remoção da fita adesiva é um procedimento doloroso, e que tanto o CPP como o leite materno pode proporcionar alívio da dor pós-procedimento.

Collados-Gómez et al. (2018) em um ECR cruzado (*crossover*) comparou o efeito do leite materno ou da sacarose 24% combinado a SNN e o enrolamento

(*swaddling*) no alívio da dor no procedimento de punção venosa em 66 RNPTs. Os desfechos do estudo foram o escore de dor da escala PIPP e a porcentagem e duração do choro.

Os RNPTs, quando randomizados para o grupo do leite (n=66), receberam de 0,1ml a 0,5ml de leite, por seringa, 2 minutos antes da punção, conforme IG (<27 semanas: 0,1ml, 27s a 31s6d: 0,25ml e 32s até 37 semanas: 0,5 ml), combinado ao enrolamento e a SNN (não descrito o momento da aplicação, se antes ou durante a punção). No grupo da sacarose 24% (n=66) eles receberam 0,1ml a 0,5ml, por seringa, 2 minutos antes da punção, de acordo a IG (<27 semanas: 0,1ml, 27s a 31s6d: 0,25ml e 32s até 37 semanas: 0,5 ml), combinado ao enrolamento e a SNN.

Não houve diferença significativa quanto ao escore de dor da escala PIPP entre os grupos (p=0,91), com uma média de 6,80 para sacarose 24%, e uma média de 6,74 para o leite materno. Ao considerar RNPTs extremos (≤ 28 semanas), o grupo sacarose apresentou menores escores medianos da escala PIPP em relação ao grupo leite (4 vs 9, respectivamente, p=0,009).

Quanto ao desfecho choro, também não houve diferença entre os grupos, a porcentagem dos RNPTs que choraram foi de 54,5% para o grupo do leite materno e de 45,5% para a sacarose (p=0,36). Observou-se que a mediana da duração do choro foi de 5 segundos no grupo leite em comparação aos 2 segundos no grupo sacarose 24% (p=0,63). Não foi descrito como foi realizada a mensuração do desfecho choro no estudo.

Autor Ano/País	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Desfechos	Principais resultados
Nanavati et al., 2013 Índia	50 RN MBPN (média 32,56s IG)	LM (n=25): cotonete embebido em LM na boca por 2 min antes da retirada da fita	CPP (n=25): mantido por 15min antes da retirada da fita	Escore PIPP: 15s antes da retirada da fita + 30s após	- Não houve diferença significativa entre os grupos CPP e LM no escore PIPP (p=0,62). -Ambos os grupos apresentaram escore PIPP de dor leve 30 segundos após a retirada da fita.
Collados-Gómez et al., 2018 Espanha	66 RNPT <37s IG	LM+SNN+enrolamento (n=66): 0,1 a 0,5ml via seringa 2 min antes da punção venosa.	Sacarose 24%+SNN+enrolamento (n=66): 0,1 a 0,5ml via seringa 2 min antes da punção venosa.	Escore PIPP: 30s após punção venosa. Choro: porcentagem e duração	- Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao escore PIPP (p=0,91). - Em RNPTs <28s IG, a sacarose obteve menor escore PIPP (p=0,009). -Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à porcentagem (p=0,36) e duração do choro (p=0,63).

Quadro 7: Síntese dos estudos que investigaram o uso do leite materno para redução da dor em recém-nascidos pré-termo submetidos a retirada de fita adesiva e punção venosa.

Nota: RNPT: recém-nascido pré-termo; IG: idade gestacional; min: minuto; s: segundos; PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; MBPN: muito baixo peso ao nascer; CPP: contato pele a pele; SNN: sucção não nutritiva; LM: leite materno.

5. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos investigou o uso da intervenção amamentação ou leite materno durante o procedimento de punção de calcâneo. Este é um procedimento que causa dor moderada a intensa (SIMONS et al., 2003; CIGNACCO et al., 2008; KYOLOLO et al., 2014; GORZILIO et al., 2015), e é realizado com frequência em unidades neonatais (CRUZ et al., 2015; BONUTTI et al., 2017; KASSAB et al., 2017). Assim, a implementação da amamentação ou leite materno para reduzir a dor neste procedimento doloroso pode ser benéfica devido a diversos fatores. Primeiro, pois é uma intervenção não farmacológica e sem custo (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; SHAH et al., 2012), segundo permite a participação da mãe (CAMPBELL-YEO; FERNANDES; JOHNSTON, 2011; HARDY, 2011; LINHARES; GAPARDO, 2017), e terceiro auxilia na recuperação após o procedimento (LEITE et al., 2009; HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011; NANAVATI et al., 2013; OU-YANG et al., 2013; ROSALI et al., 2015; ŞENER TAPLAK et al., 2017; HSIEH et al., 2018).

Os resultados dos estudos apontam que a amamentação possui efeito na redução de dor relacionada à punção de calcâneo, para RNPTs classificados como moderado a tardio, quando avaliado o escore de dor de escalas validadas e a redução da FC. Contudo, a amamentação apresentou efeito analgésico similar à SNN, à sacarose 24% e ao leite materno em mamadeira.

Os achados que não favorecem a amamentação podem estar relacionados ao fato de alguns RNPTs dos estudos não estarem mamando de maneira eficaz, ou que foram avaliados no início dessa experiência. Amamentar RNPTs é um grande desafio devido sua imaturidade fisiológica e neurológica, dificuldade em coordenação sucção-deglutição-respiração e hospitalização prolongada, além de todo o sentimento de incapacidade e estresse emocional materno que podem diminuir a lactação (CIACIARE et al., 2015).

A imaturidade para a sucção pode tornar a amamentação um processo difícil de ser realizado (SIMONSE et al., 2012) pelo fato do RNPT apresentar uma força de sucção diminuída (DELGADO; HALPERN, 2005), além de, encontrar-se em

constante estado de hiper-reatividade aos estímulos ambientais (NASCIMENTO; ISSLER, 2004), podendo apresentar reflexo de mordida exacerbado, o que dificulta muito o início do reflexo de sucção, inclusive inibindo-o. Essa alteração pode estar ligada ao estabelecimento de um padrão defensivo oral, que tenta proteger-se de estímulos desagradáveis e dolorosos, aos quais os RNPTs estão expostos frequentemente na UTIN (DELGADO; HALPERN, 2005).

Entretanto, um dos estudos incluídos observou o nível de maturidade dos RNPTs para amamentação. Descobriu que aqueles que apresentavam maiores habilidades para mamar, presença de reflexo de sucção e número de sucção igual ou maior que 10, obtiveram menores escores na escala BIIP ($p < 0,05$) (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011). De modo que, a amamentação pode apresentar maior efeito quando os RNPTs adquirem capacidade em realizar sucção de maneira mais consistente.

Isso nos leva a refletir que um importante componente para a efetividade da amamentação pode estar associado ao mecanismo analgésico desencadeado pela sucção. Evidências demonstram que a sucção possui efeito na redução da dor neonatal (MATHAI; NATRAJAN; RAJALAKSHMI, 2006; LIAW et al., 2010; GAO et al., 2018).

Os estudos avaliados consideraram como critério de inclusão dos RNPTs o sucesso da amamentação (SIMONSE et al., 2012) ou uma frequência de mamadas igual ou superior a duas nas 24 horas que antecederam ao procedimento doloroso (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011). Isso, contudo, não permite garantir que os RNPTs apresentavam habilidades adequadas para a realização da amamentação, e assim, obter um efeito analgésico da intervenção.

Embora não haja consenso na literatura sobre o momento adequado de se iniciar a amamentação nos RNPTs. Os indicadores tradicionais utilizados têm sido a estabilidade fisiológica, o peso e a idade gestacional (NASCIMENTO; ISSLER, 2004). Dados de um estudo demonstraram que as habilidades dos RNPTs para coordenar sucção, deglutição e respiração surgem em torno de 32 semanas IG, e um ritmo estável é constituído por volta de 34 semanas (MEDOFF-COOPER et al. 2000). No entanto, é necessária avaliação clínica da aquisição das habilidades para mamar independente da IG, para que não se corra o risco de retardar o início da sucção direta ao seio materno (NASCIMENTO; ISSLER, 2004).

Acredita-se também que a plasticidade cerebral reorganiza as áreas sensório-motoras em resposta a práticas benéficas ou prejudiciais repetitivas (LAU, 2018). Assim, o incentivo a prática da amamentação precoce é fundamental para permitir uma melhoria na capacidade do RNPT a amamentar, e contribuir para que o mecanismo analgésico da amamentação seja proporcionado.

A amamentação é uma intervenção analgésica com caráter multissensorial, que consiste nos estímulos de toque, paladar, olfato, audição e visão (HARRISON et al., 2016). Além do ato de amamentar gerar um desvio da atenção do RN ao estímulo doloroso (McNAIR et al., 2013). A “Teoria do Controle de Portão” pode auxiliar na compreensão dos mecanismos analgésicos que envolvem a amamentação. Os autores postulam que as vias ascendentes inibem os sinais nociceptivos dos estímulos dolorosos através de vários mecanismos endógenos localizados ao longo do trato espinotalâmico, e quanto mais fortes os estímulos competidores, que inclui as múltiplas modalidades sensoriais, mais eficazes eles são em bloquear a percepção da dor. Essa teoria está de acordo com evidências e ajuda a explicar o porquê que intervenções que englobam múltiplos estímulos, como a amamentação, que envolve mecanismos tátil, olfativo e gustativo são geralmente mais eficazes do que métodos isolados (MELZACK; WALL, 1965 apud McNAIR et al., 2013).

O mecanismo analgésico da amamentação ainda não é claro, mas acredita-se está associado à combinação dos estímulos da proximidade com a mãe (McNAIR et al., 2013). De acordo com estudos humanos e não humanos, as evidências demonstram que o contato direto com a mãe estimula a mediação da colecistocinina e opióides, com outros neuropeptídeos, como a beta-endorfina e ocitocina, desempenhando a regulação emocional do RN, pela resposta calmante e de analgesia produzida pelo toque (WELLER; FELDMAN, 2003).

Adicionado ao efeito analgésico do toque que a amamentação proporciona, há também a analgesia promovida pela sucção ao seio materno, que estimula o aumento da ativação serotoninérgica, que se supõe estar relacionado à estimulação orotátil e de mecanorreceptores presentes na boca, modulando assim a transmissão ou processamento da nocicepção pelo sistema não opióide endógeno (LIAW et al., 2010). Em relação ao estímulo sensorial olfativo pelo odor da mãe ou do leite, é possível que o fenômeno seja mediado por opióides, porque o sistema olfativo e

gustativo está altamente interligado, e o sistema opióide desempenha papel na aprendizagem do olfato e na preferência de odores (GOUBET et al., 2003). Em estudo experimental com 51 RNPTs, foi observado que a aplicação de odor familiar durante a punção venosa não resultou em aumento significativo no choro e na mímica facial, quando comparados a níveis basais pré-procedimento (GOUBET et al., 2003).

O efeito analgésico da amamentação também é provavelmente devido aos componentes químicos presentes no leite materno, relacionado à ação de peptídeos da caseína, que após sua ingestão ocorre à hidrólise, que se converte em b-Casomorfina, sendo então absorvida no trato gastrointestinal, com ação antinociceptiva (LEITE; CASTRAL; SCOCHI, 2006; HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011). Acredita-se que o sistema de ação opióide central, em particular os receptores μ , também é desencadeado pela via pós-absortiva da b-Casomorfina, que permite que o efeito analgésico do leite seja estendido durante todo o período de sucção (LEITE; CASTRAL; SCOCHI, 2006).

Nas duas últimas revisões que avaliaram a amamentação para o alívio da dor, os autores concluíram que a amamentação, em RNs a termo, possui efetividade igual ou superior, quando comparado às soluções adocicadas em concentrações $\leq 30\%$ na redução da duração do choro, FC e escore das escalas de dor. Entretanto, para essa população, a amamentação teve uma efetividade maior em comparação a outras intervenções, como o posicionamento, RN em colo materno, placebo, SNN e nenhuma intervenção (SHAH et al., 2012; BENOIT et al., 2017).

O fato da amamentação, nesta revisão, não apresentar resultados de efetividade superior em comparação a SNN e uso do leite materno para os RNPTs, pode estar associado à duração do tratamento, ou seja, o tempo da mamada realizada para garantir o consumo adequado de leite. Houve diferença quanto à administração da amamentação entre os estudos. Um foi iniciado 2 minutos antes do procedimento e manteve até o término do mesmo (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011), e no outro, receberam a punção somente após o estabelecimento de uma sucção contínua ao seio materno (SIMONSE et al., 2012), porém os autores não descrevem se o RN mamou até o término do procedimento.

Uma observação relevante no estudo de Simonse et al. (2012) foi que os RNPTs mostraram-se incomodados mais facilmente do que RN a termo, e

interromperam a sucção com mais frequência. As interrupções durante a mamada podem prejudicar o estabelecimento de um padrão de sucção necessário para se obter uma maior analgesia durante o procedimento doloroso, dificultando a manutenção da estimulação orotátil a fim de promover ação serotoninérgica (LIAW et al., 2010). Além disso, pode levar a uma menor ingestão de volume, sendo insuficiente para o efeito na redução da dor.

Outro aspecto que pode interferir na efetividade analgésica da amamentação são os componentes do leite materno ingerido que variam com o tempo de duração da mamada. Ao longo da mamada, o leite materno apresenta algumas variações em seus componentes. A fração do leite que predomina no início é rica em componentes solúveis em água. Na fase intermediária, a fração de suspensão é marcada por micelas de caseína, que são progressivamente substituídas pelas gotículas de gordura na fração de emulsão, cuja concentração no final da sessão de amamentação é cinco vezes maior do que no início. Esse aumento no conteúdo de gordura está relacionado à nutrição e à saciedade da fome. Assim, é possível que a satisfação, resultante do tempo de sucção e ingestão maior de concentração de gordura, ajude os RNs a se recuperarem melhor após o procedimento doloroso (LEITE et al., 2009).

Para melhor compreensão da efetividade da amamentação, outros fatores devem ser considerados, além daqueles inerentes ao RN, pois é uma atividade que envolve uma díade e a mãe é fundamental nesse processo. Ela necessita do envolvimento ativo da mãe para garantir os estímulos necessários, a fim de uma maior eficácia. A amamentação é um comportamento aprendido, pois é dependente da relação mãe-RN e do grande número de fatores que interferem significativamente nesse método (SILVA; TAVARES; GOMES, 2014). Somente oferecer o seio ao RN e não avaliar a sua técnica correta e as condições maternas durante a realização da intervenção pode contribuir para redução do seu efeito. A amamentação em RNPTs é mais difícil de ser iniciada e mantida, quando comparado com a população a termo normal. Alguns fatores importantes dificultam a amamentação em RNPTs, como à separação prolongada da mãe-RN, a ansiedade, o estresse materno e a insegurança que a própria mãe tem sobre a qualidade de seu leite (DELGADO; HALPERN, 2005) e a condição clínica do seu bebê, associado a todo um aparato para sua estabilização clínica e/ou tratamento.

A condição materna tem se mostrado como fator de influência às respostas oferecidas pelo RN. Estudo encontrou uma associação entre fatores maternos e resposta de prematuros submetidos à punção de calcâneo em posição canguru. Os níveis do cortisol salivar materno pré-punção associaram-se a diversas variáveis neonatais, como escore do NFCS, duração do choro, FC e cortisol salivar pós-punção. Os resultados sugerem a existência de uma correção entre mãe e filho no contexto da dor e estresse neonatal (CASTRAL et al., 2012).

Os estudos avaliados, nesta revisão, não nos permitem prever que o fator materno foi importante para determinação dos resultados, pois nenhum estudo avaliou a condição clínica ou mental das mães que participaram. Entretanto, esta parece ser uma variável importante a ser investigada quanto à efetividade da amamentação para o alívio da dor neonatal, principalmente no contexto da prematuridade, em que distúrbios emocionais e mentais maternos são frequentes (CUNHA et al., 2011; FAVARO; PERES; SANTOS, 2012).

A amamentação como intervenção para redução da dor possibilita o envolvimento materno no cuidado do seu filho hospitalizado. A equipe de saúde, principalmente a enfermagem, deve estimular a participação das mães no manejo da dor dos seus filhos, para que as mesmas tenham a oportunidade de experimentar uma maternidade significativa em ambiente de UTIN (AXELIN et al., 2010).

Além disso, a proximidade materna desempenha importante ação na regulação fisiológica do RN. O contato com o leite materno, o tato, o cheiro, o calor corporal e os ritmos biológicos fornecem um conjunto de reguladores para os sistemas comportamental, autonômico, termorregulador, nutricional e emocional e no controle de ansiedade do bebê (WELLER; FELDMAN, 2003).

Estudos observaram que quanto mais os pais são envolvidos e informados sobre o processo de dor dos seus filhos e as formas de enfrentamento durante a hospitalização em UTIN, mais interessados mostraram-se em participar nas decisões de cuidado e tratamento da dor dos RNs. Além disso, os mesmos manifestaram desejos em aumentar a sensibilidade e a consistência na oferta e no aumento do uso de intervenções específicas para alívio da dor por parte da equipe da UTIN (FRANCK et al., 2011; FRANCK et al., 2012).

A amamentação possibilita que a mãe desempenhe essa ação e seja agente ativo no manejo da dor do RN. O que pode fornecer a ela mais autonomia no

cuidado do seu bebê, continuidade do vínculo que foi interrompido pelo parto prematuro (AXELIN et al., 2010), visão mais positiva do seu envolvimento (FRANCK et al., 2011) e redução do estresse relacionado às preocupações sobre as situações de dor do filho (AXELIN et al., 2010). Para aumentar a efetividade da amamentação no alívio da dor na população de RNPT, esta pode ser combinada a outras intervenções, tal como o CPP. Com intuito de melhorar o vínculo materno para uma amamentação adequada, e podendo assim, resultar em maior efetividade devido à adição dos efeitos positivos do CPP à resposta a dor do RN.

As evidências da combinação dessas intervenções na redução da dor em RNs a termo tem se apresentado positiva. Em um ECR com 136 RNAT demonstrou, que durante punção de calcâneo, a combinação do CPP e amamentação obtiveram menores escore na NIPS em comparação ao CPP combinado à sacarose, ou a essas intervenções administradas isoladas (MARÍN-GABRIEL et al., 2013). Leite et al. (2015) observaram em ECR com 55 RNAT, que a combinação do CPP a amamentação potencializou o seu efeito analgésico durante vacina contra Hepatite B. A combinação das intervenções apresentou menor escore do NFCS no período de compressão a recuperação, em relação ao CPP isolado.

Quanto ao uso do leite materno, nesta revisão foram incluídos 13 estudos que avaliaram sua efetividade no manejo da dor de cinco diferentes procedimentos dolorosos. A punção de calcâneo foi o procedimento mais avaliado em seis estudos. Houve heterogeneidade na população estudada, que abrangeu RNPTs classificados como extremos a tardios. Também encontramos uma variação nas intervenções empregadas, tanto para os grupos controles, quanto para o grupo do leite materno, apresentando intervenções isoladas e em combinações, além de diferentes desfechos relatados, respostas à dor comportamentais e fisiológicas e escores de escalas de avaliação da dor.

Em decorrência da heterogeneidade dos estudos e pelo tamanho pequeno das amostras, as evidências apresentadas são limitadas quanto ao uso do leite materno como intervenção para o manejo da dor em RNPT. Contudo, a síntese dos estudos possibilitou uma análise geral dos achados, e as evidências sugerem que o leite materno possui efeitos positivos na redução da dor aguda associada aos procedimentos dolorosos, principalmente, decorrente da punção de calcâneo.

Ainda em relação à punção de calcâneo, os estudos revisados demonstraram que o leite materno é efetivo na redução do escore de dor de escalas validadas (PIPP e N-PASS). O leite apresentou melhor resultado que o uso de água destilada ou sem tratamento. A combinação do leite materno com a SNN, contenção facilitada ou posição canguru resultou em melhor efetividade no alívio da dor. Quando comparado à glicose 25%, a solução adocicada apresentou menor escore de dor e melhor efeito na incidência, latência e duração de choro. Contudo, na dose de 5ml, o leite materno apresentou efeito similar à glicose 25%.

Para o exame oftalmológico de retinopatia da prematuridade (ROP), houve três estudos, e observou-se que leite materno combinado aos anestésicos tópicos e a outros métodos, como enrolamento e contenção, mostrou redução nos escores da escala PIPP e uma melhor recuperação após exame, mesmo administrando doses inferiores a 2 ml.

Para a remoção de fita adesiva e realização da punção venosa, os resultados de um único estudo mostraram um efeito similar do leite materno à PC, bem como, similaridade a sacarose 24% combinada, quando o leite foi associado à SNN e enrolamento. Porém, devido à falta de mais estudos, não é possível fazer recomendações para o uso do leite nesses dois procedimentos, sendo necessários novos estudos para apoiar as evidências apresentadas.

Na aspiração de vias aéreas, o leite materno comparado à sacarose, glicose e ao enrolamento não apresentaram diferenças significativas, no entanto, nenhuma das intervenções foi efetiva na redução do escore de dor da escala PIPP. Porém, tiveram melhores resultados em relação ao grupo sem tratamento analgésico, e para aqueles que estavam em suporte respiratório não invasivo.

Vale considerar que os RNs em assistência respiratória estão em constante estresse e desconforto, apresentando menor limiar de dor, pois estão mais sujeitos a um maior número de procedimentos dolorosos (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2015). Conforme apresentado em um dos estudos, os RNPTs apresentaram uma média de dor moderada na escala PIPP antes da realização da aspiração, o que pode ser considerado a presença de dor contínua nesses RNPTs (DESAI et al., 2017). Além disso, em um dos estudos os RNPTs que estavam em uso de algum opióide ou analgésico em decorrência do suporte ventilatório foram excluídos da

pesquisa (RODRIGUES et al., 2017), e no outro, não há relato dessa informação (DESAI et al., 2017).

Assim, devido à ausência de analgesia para dor contínua relacionada ao aporte respiratório, o leite materno pode não ter sido efetivo na redução de dor aguda durante a aspiração das vias aéreas.

De modo geral, ao analisarmos os desfechos investigados pelos estudos, o leite materno não apresentou efeito para alteração nos parâmetros fisiológicos (FC, SaO₂, PA, FR), bem como na incidência, latência e duração de choro.

No entanto, esses indicadores podem não ser confiáveis para avaliar a dor, especialmente em RNPTs. Em uma revisão Cochrane sobre a efetividade da sacarose, os autores também não identificaram serem muito efetivas no indicador choro aos pré-termos, que tem uma incidência de choro reduzida em comparação com RNs a termo (STEVENS et al., 2016a). Nicolau et al. (2008) em seu estudo com 50 RNPTs identificaram que as variáveis fisiológicas (FC e FR) quando avaliadas isoladamente apresentaram pouca sensibilidade e especificidade para a avaliação da dor no RNPT.

É importante destacar, que a avaliação da dor na população pré-termo tende apresentar algumas dificuldades. Os parâmetros fisiológicos ou comportamentais amplamente escolhidos e considerados como “específicos” para mensuração da dor são aqueles que mudam mais drasticamente em resposta ao dano tecidual e diminuem após o término da estimulação dolorosa. Porém, observa-se que muitos RNPTs possuem menor probabilidade de demonstrar tais respostas “específicas” quando expostos a procedimentos invasivos e de rompimento da pele, mas podem expressar uma resposta acentuada quando são submetidos ao manuseio físico prévio (ANAND, 2007).

A prematuridade do RN influencia seu estado comportamental e na maturidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Os estressores neonatais (por exemplo, separação materna e manipulações ambientais) podem ter um efeito permanente de aumentar ou diminuir o desenvolvimento da resposta do eixo HPA aos estressores subsequentes. RN muito prematuros, comumente os mais doentes, frequentemente demonstram baixo nível de cortisol basal e insuficiência adrenal (HATFIELD et al., 2019), modificando assim suas respostas a dor.

A maioria dos estudos utilizou escalas de dor validadas, principalmente o uso da escala PIPP para avaliação do desfecho, apresentando resultados positivos para efetividade do leite materno. Os instrumentos validados demonstram-se mais confiáveis para avaliação da dor em prematuros. O uso da escala PIPP possibilita uma compreensão abrangente da influência individual ou coletiva de indicadores comportamentais e fisiológicos como os fatores contextuais (HATFIELD et al., 2019), uma vez que o RNPT apresenta respostas multidimensionais a dor (JOHNSTON et al., 1995).

Os estudos revisados mostraram que a utilização do leite materno em combinação a outras intervenções mostrou melhores resultados, adicionando maior efeito analgésico e apresentando efeito similar à sacarose 24%. Somente o estudo de Shukla et al. (2018) avaliou o uso isolado do leite em comparação a administração combinada da posição canguru e musicoterapia ao leite materno, no procedimento de punção de calcâneo em RNPT. Os resultados mostraram uma superioridade do leite materno quando combinado a essas duas intervenções (PC e musicoterapia).

A comparação da efetividade do leite materno com as soluções adocicadas tem sido observada uma maior efetividade analgésica destas soluções na população de RNPTs, conforme evidências publicadas das últimas revisões (SHAH et al., 2012; STEVENS et al., 2016a).

Em relação a soluções adocicadas utilizadas nos estudos incluídos nessa revisão, os dados demonstram que o leite materno obteve menor efeito analgésico em concentrações maiores de 10%, quando as duas intervenções foram administradas nas doses de 2ml. Entretanto, quando o leite e as soluções adocicadas foram oferecidos nas doses de 0,3ml/kg e 5ml, o leite isolado e combinado, teve similaridade de efeito com glicose 25%. Não houve diferença significativa entre o leite materno combinado a outro método e da sacarose combinada, em altas concentrações (24% e 33%), quando as intervenções (leite e sacarose) foram administradas nas doses, que variavam de 0,1ml a 1ml.

Os resultados sugerem que a dosagem administrada pode resultar em diferença na ação analgésica, possibilitando ao leite materno efetividade semelhante a altas concentrações de soluções adocicadas (sacarose 24% e 33%; e glicose 25%), quando as intervenções forem administradas em doses menores (0,1ml a

1,0ml) ou em dosagem maior (5ml), entretanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão desses achados.

Como a população de RNPTs está sujeita a maior número de procedimentos dolorosos durante a hospitalização (BONUTTI et al., 2017), é necessária a aplicação de intervenções alternativas para o tratamento da dor aguda, visto que, apesar das evidências comprovadas do efeito analgésico das soluções adocicadas para os RNPTs (STEVENS et al., 2016a), ainda não há comprovação dos efeitos da administração repetidas dessas substâncias ao longo prazo.

Apesar dos resultados apresentados, é importante compreender que as evidências sintetizadas em uma revisão não garantem que mudanças serão realizadas na prática nas UTINs. Para a incorporação de novos achados, não somente pela equipe de saúde, mas por gestores, instituições e pacientes, faz necessário englobar outras etapas importantes para melhorias no tratamento da dor neonatal.

As revisões sistemáticas fazem parte de um processo complexo e dinâmico, que envolve estratégias facilitadoras para que o conhecimento produzido, seja conduzido para a fase da ação, que inclui a implementação ou aplicação do conhecimento na prática (GRAHAM et al., 2006). Ações para implementação do conhecimento (*knowledge translation*) sobre o manejo da dor neonatal devem ser priorizadas, a fim de garantir a redução da lacuna entre pesquisa e prática, mediante a disseminação e troca de evidências e sua aplicação no contexto clínico, promovendo melhoria dos resultados em saúde e qualidade dos cuidados (STEVENS et al., 2014b).

Pesquisas canadenses têm demonstrado que intervenções para a implementação do conhecimento com o objetivo final de mudanças nas práticas relacionadas à dor pediátrica, tem resultado em melhorias no uso de medidas de avaliação e de controle da dor pelas unidades que receberam a intervenção. Além de garantir a manutenção da continuidade dessas melhorias, mesmo após meses de aplicação do *knowledge translation* (STEVENS et al., 2014b; STEVENS et al., 2016b).

Vale ressaltar, que são muitos os desafios para colocar em prática as evidências produzidas. Ao se pensar em manejo da dor neonatal esforços devem ser realizados, pois é imperativo aos RNs, principalmente os prematuros, que

vivenciam uma fase com muitas alterações e fragilidades, recebam como cuidados aquilo que são consideradas as melhores práticas.

Assim, é fundamental o reconhecimento e ações para que barreiras sejam superadas, pois diversas delas podem afetar a implementação das intervenções não farmacológicas no contexto das UTINs como a diversidade de informações, acesso às fontes de pesquisas, falta de tempo e acúmulo de atividades pelos profissionais; barreiras estruturais (ex., desincentivos financeiros), organizacionais (ex., falta de instalações ou equipamentos), profissionais (ex., conhecimento, atitudes e habilidades) e de interação profissional-paciente (ex., questões de comunicação e compreensão de informações) (GRIMSHAW et al., 2012; GAGLIARDI et al., 2016).

Contudo, iniciativas podem ser realizadas a fim de garantir o sucesso da implementação do conhecimento para mudanças no tratamento adequado da dor em RNPT. Primeiro, a identificação das possíveis barreiras mediante abordagens qualitativas, que inclui entrevistas individuais e grupos focais, pesquisas e observação direta. Segundo adoção de estratégias como auditorias e *feedback*, materiais educativos, lembretes, *workshops*, sessões de treinamento e trabalhos em grupo (GRIMSHAW et al., 2012; GAGLIARDI et al., 2016; STEVENS et al., 2016a).

5.1. Implicações para a prática clínica

Assim, os estudos desta revisão permitem recomendar a amamentação como intervenção não farmacológica durante uma única punção de calcâneo em RNPTs, com IG entre 30 a 36 semanas. Não sendo possível recomendar o uso da amamentação para outros procedimentos dolorosos nesta população.

Para sua implementação na prática clínica, uma medida importante pode ser considerada, é que o RNPT já esteja sendo estimulado ao seio materno. É desejável que os mesmos apresentem alguma habilidade para mamar, e com sucessos consistentes.

Do mesmo modo, é importante que seja considerado a condição clínica, mental e o desejo da mãe em amamentar durante o procedimento doloroso. Os profissionais podem fazer uso de instrumentos de avaliação da mamada, que visam avaliar os comportamentos desejáveis das mães e dos RNs, durante a

amamentação (VIEIRA; COSTA; GOMES, 2015), atualmente diversos instrumentos estão disponíveis, como por exemplo, *Neonatal Oral-Motor Assessment Scale*, *Infant Breastfeeding Assessment Tool*, *Preterm Infant Breastfeeding Behaviour Scale* (PIBBS) e o Formulário de Observação da Mamada elaborado pela UNICEF/WHO (WHO, 2004; KERAC et al., 2010).

Para o leite materno, pode-se recomendar na prática clínica, que seja utilizado para alívio da dor em procedimento de punção de calcâneo em combinação ao enrolamento, contato pele a pele e sucção não nutritiva. E para o exame ROP, o leite seja usado somente como coadjuvante, em associação aos anestésicos padronizados e aos métodos de enrolamento e contenção, não sendo possível recomendar o uso do leite de forma isolada ou em combinações com outras intervenções.

5.2. Implicações para pesquisas futuras

Estudos são necessários a fim de avaliar se a combinação entre a amamentação e a intervenção do contato pele a pele pode produzir maiores efeitos no alívio da dor de procedimentos em relação aos RNPTs.

Da mesma forma é necessário investigar quais habilidades do RNPT para mamar garantem maior efeito da amamentação na redução dor aguda. Ou mesmos, se este é um fator primordial na analgesia, ou se outros fatores também influenciam como, o tempo mínimo de permanência do RNPT ao seio materno, ou tempo necessário para ativação de outros mecanismos, como sucção ou toque. Além de avaliar se os fatores emocionais e psicológicos maternos têm influência positiva ou negativa quanto a efetividade da amamentação no alívio da dor neonatal.

As lacunas apontadas sugerem a necessidade de estudos para fortalecer as evidências quanto ao uso do leite materno para o manejo da dor em procedimentos de aspiração de vias aéreas, punção venosa e remoção de fita adesiva, visto que são eventos muito frequentes para o RN hospitalizado (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2015; BONUTTI et al., 2017; KASSAB et al., 2017).

5.3. Limitações

Quanto às limitações desta revisão, apresentamos evidências para o uso da amamentação e do leite materno para manejo da dor de um único procedimento em RNPT. Não é possível indicar o uso das intervenções investigadas em relação à IG, pois houve significativa heterogeneidade dos estudos, compreendendo RNPTs extremos a tardios. Além disso, houve diferenças quanto ao volume administrado e efeito do leite, o que não nos permite recomendar a melhor dose efeito para a prática clínica. Não foi possível definir quais as habilidades, sejam elas, o fator sucção ou os fatores neonatais ou maternos relacionados à amamentação irão determinar sua eficácia analgésica em RNPT.

6. CONCLUSÃO

A amamentação e o leite materno são estratégias efetivas para o tratamento da dor neonatal. Além disso, estas estratégias estão inseridas nas ações do cuidado do RNPT, naturalmente, possibilitam as interações mãe-filho, que são fundamentais para seu desenvolvimento saudável. Deste modo, a amamentação ou o leite materno se tornam mais uma alternativa na prática profissional.

A amamentação apresentou efeito na redução da dor em RNPTs, proporcionando redução na frequência cardíaca e no escore de dor em escala validada. Não houve diferença significativa da amamentação em relação à SNN e a sacarose 24%.

Os estudos analisados, quanto à efetividade do leite materno, apresentaram grande diversidade em relação aos grupos controle investigados, na forma de administração das intervenções, bem como, na idade gestacional dos RNPTs participantes. O leite materno demonstrou efetividade superior em comparação à água destilada ou sem nenhuma intervenção. Quando combinado a outras intervenções, como enrolamento, contato pele a pele e sucção não nutritiva, apresentou melhores resultados na redução de dor, e efeito similar às soluções adoçadas em altas concentrações (24% e 33%).

REFERÊNCIAS

- Ahn Y, Kang H, Shin, E. Pain assessment using CRIES, FLACC and PIPP in high-risk infants. *J Korean Acad Nurs* [Internet]. 2005 [cited 2018 ago 26];35(7):1401-1409. Available from: <https://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4040/jkan.2005.35.7.1401&code=1006JKAN&vmode=FULL>.
- Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 [cited 2018 mai 2];90(8):837-840. Available from: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/90/8/837.full.pdf>
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society and Fetus and Newborn Committee. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics* [Internet]. 2006 [cited 2018 ago 17];118:2231-2241. DOI: 10.1542/peds.2006-2277
- American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2019 ago 10];129(3), e827–e841. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827>.
- Anand, KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics* [Internet]. 2007 [cited 2019 jul 15];119(3):605-607. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/119/3/605.short>.
- Anand K, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* [Internet]. 2006 [cited 2018 mar 31];117(Suppl. 1):S9-S22. Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_1/S9.short
- Anand KJ, Eriksson M, Boyle EM, Avila- Alvarez A, Andersen RD, Sarafidis K et al. Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICU s in 18 E uropean countries. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2017 [cited 2018 abr 3];106(8):1248-1259. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.13810>
- Axelin A, Lehtonen L, Pelander T, Salanterä S. Mothers' different styles of involvement in preterm infant pain care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2010 [cited 2019 jun 2];39(4):415-424. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0884217515302902>.
- Beggs S, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M, Walker SM. Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain* [Internet]. 2012 feb 01 [cited 2018 jan 20];135(2):404-417. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/135/2/404/262483>
- Belliemi CV, Maffei M, Ancora G, Cordelli D, Mastrocola M, Faldella G et al. Is the ABC pain scale reliable for premature babies?. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2007 [cited 2018 ago 26];96(7):1008-1010. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2007.00355.x>

- Belliemi CV, Tei M, Coccina F, Buonocore G. Sensorial saturation for infants' pain. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 [cited 2019 mai 10];25(sup1):79-81. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2012.663548>
- Benoit B, Martin-Misener R, Latimer M, Campbell-Yeo M. (2017). Breast-Feeding Analgesia in Infants. *J Perinat Neonatal Nurs* [Internet]. 2017 [cited 2018 jul 14];31(2):145-159. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jpn/2017/00000031/00000002/art00013>
- Blauer T, Gerstmann D. A simultaneous comparison of three neonatal pain scales during common NICU procedures. *Clin J Pain* [Internet]. 1998 [cited 2018 ago 27];14(1):39-47. Available from: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/1998/03000/A_Simultaneous_Comparison_of_Three_Neonatal_Pain.6.aspx.
- Blencowe H et al.: Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* [Internet]. 2013 [cited 2018 ago16];10(suppl 1):S2. Available from: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/10/S1/S2>
- Bonutti DP, Daré MF, Castral TC, Leite AM, Vici-Maia JA, Scochi CGS. Dimensioning of painful procedures and interventions for acute pain relief in premature infants. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 29];25:e2917. Available from: <http://www.journals.usp.br/rlae/article/view/140846>
- Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 [cited 2018 ago 24];71(3):385-396. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.22267>
- Bueno M, Stevens B, Camargo PP, Toma E, Krebs VLJ, Kimura AF. Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2018 abr 22];129(4):1-7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/664.short>
- Campbell-Yeo M., Fernandes A., Johnston C. Procedural Pain Management for Neonates Using Nonpharmacological Strategies: Part 2 Mother-Driven Interventions. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2011 [cited 2017 ago 13];11(5): 312-318. Available from: https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Abstract/2011/10000/Procedural_Pain_Management_for_Neonates_Using.4.aspx
- Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch Pediatr* [Internet]. 1997 [cited 2018 ago 25];4:623-628. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/9295899>
- Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics* [Internet]. 2002 [cited 2018 jul 25];110(2):389-393. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00390723/full>
- Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* [Internet]. 2008 [cited 2016 nov 26];300(1):60-70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182152>

Castral TC, Warnock FF, Ribeiro LM, Vasconcelos MGL, Leite AM, Scochi CGS. Maternal factors regulating preterm infants' responses to pain and stress while in maternal kangaroo care. *Rev. LatinoAm. Enfermagem* [Internet]. 2012 [cited 2019 July 05];20(3):435-443. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/48564/52494>.

Christoffel MM, Castral TC, Daré MF, Montanholi LL, Scochi CGS. Knowledge of healthcare professionals on the evaluation and treatment of neonatal pain. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2016 [cited 2017 nov 26];69(3):552-558. Available from: <http://www.redalyc.org/html/2670/267046071019/>

Ciaciare BC, Migoto MT, Balaminit T, Tacla MTGM, de Souza, SNDH, Rossetto EG. Breastfeeding maintenance of very low weight premature babies: experience of mothers. *Rev. Eletr. Enf.* [Internet]. 2015 [cited 2019 jul 03];17(3). Available from: https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v17/n3/pdf/v17n3a03-en.pdf.

Cignacco E, Mueller R, Hamers JP, Gessler P. Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* [Internet]. 2004 [cite 2018 ago 26];78(2):125-131. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378204000337>.

Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, Lingen RAV, Schutz N, Muler R, Nelle M. Routine procedures in NICUs: factors influencing pain assessment and ranking by pain intensity. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2008 [cited 2018 ago 17];138(33):484-491. Available from: <https://smw.ch/en/resource/jf/journal/file/view/article/smw/en/smw.2008.12147/smw.2008.12147.pdf/>

CIHR. The Canadian Institutes of Health Research. More about Knowledge Translation. [Internet]. 2017. Available from: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/39033.html>.

Cochrane Collaboration. Review manager (Version 5.3)[Computer Software]. Copenhagen, Denmark: The Nordic Cochrane Centre; 2014.

Collados- Gómez L, Ferrera- Camacho P, Fernandez- Serrano E, Camacho- Vicente V, Flores- Herrero C, García- Pozo AM, Jiménez- García R. Randomised crossover trial showed that using breast milk or sucrose provided the same analgesic effect in preterm infants of at least 28 weeks. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2018 [cited 2018 nov 29];107(3):436-441. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.14151>

Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: an updated review. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2013 [cited 2018 set 4];13(6):379-395. Available from: https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Abstract/2013/12000/Pain_Assessment_and_Measurement_in_Neonates__An.4.aspx

Courtois E, Droutman S, Magny JF, Merchaoui Z, Durrmeyer X, Roussel C et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2016 [cited 2018 jul 26];59:79-88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748916300062>

Courtois E, Cimerman P, Dubuche V, Goiset MF, Orfèvre C, Lagarde A et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a

prospective observational study. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2016 [cited 2018 abr 6];57:48-59. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002074891600033X>

Cousins M J, Lynch M E. The Declaration Montreal: Access to pain management is a fundamental human right. *Pain* [Internet]. 2011 [cited 2018 ago 13];152(12):2673–2674. Available from:

https://journals.lww.com/pain/Citation/2011/12000/The_Declaration_Montreal__Access_to_pain.1.aspx.

Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C et al. Painful procedures can affect post- natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 set 5];107(5):784-790. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.14222>

Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* [Internet]. 1993 [cited 2018 ago 27];52(3):287-299. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304395993901621>.

Cruz CT, Gomes JS, Kirchner RM, Stumm EMF. Avaliação da dor de recém-nascidos durante procedimentos invasivos em terapia intensiva. *Rev Dor*. 2016 [cited 2018 jan 18];17(3):197-200.

Cruz CT, Stumm EMF. Instrumentalização e implantação de escala para avaliação da dor em unidade de terapia intensiva neonatal: relato de casos. *Rev Dor*. 2015 [cited 2018 jan 18];16(3):232-4.

Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: a systematic review of observational studies. *Eur J Pain* [Internet]. 2015 [cited 2018 ago 17];20(4):489-498. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejp.757>.

Cunha EFC, Carvalho MMSB, Mendonça ACM, Barros MMS. Emoções de mães de bebês prematuros: a perspectiva de profissionais da saúde. *Contextos Clínicos* [Internet]. 2011 [cited 2019 jul 15];4(2):80-87. Available from:

<http://www.revistas.unisinos.br/index.php/contextosclinicos/article/view/4501>.

Davis GC. The meaning of pain management: a concept analysis. *ANS Adv Nurs Sc* [Internet]. 1992 [cited 2018 fev 25];15(1):77-86. Available from:

<https://europepmc.org/abstract/med/1519913>.

Delgado SE, Halpern R. Breastfeeding of premature babies with less than 1500g: oral motor functioning and attachment. *Pro Fono* [Internet]. 2005 [cited 2019 mai 10];17(2):141-152. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-56872005000200003&script=sci_arttext.

Desai S, Nanavati RN, Nathani R, Kabra N. Effect of expressed breast milk versus swaddling versus oral sucrose administration on pain associated with suctioning in preterm neonates on assisted ventilation: A randomized controlled trial. *Indian J Palliat Care* [Internet]. 2017 [cited 2018 jul 16];23(4):372. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661337/>.

Dolgun G, Bozlak Ş. Effect of nonpharmacologic pain control during examination for retinopathy of prematurity. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2017 [cited

- 2018 set 2];46(5):709-715. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0884217517303477>.
- Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S et al. Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2018 [cited 2018 set 2];38(4):878-886. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/38/4/878>.
- Ecevit A, Ince DA, Tarcan A, Cabioglu MT, Kurt, A. Acupuncture in preterm babies during minor painful procedures. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 2011 [cited 2018 ago 26];31(4):308-310. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254627212600090>
- Engle WA. Infants born late preterm: definition, physiologic and metabolic immaturity, and outcomes. *Neoreviews* [Internet]. 2009 [cited 2018 ago 16];10(6):280-286. Available from:
<http://neoreviews.aappublications.org/content/10/6/e280.short>.
- Ercole FF, Melo LSD, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. *REME* [Internet]. 2014 [cited 2018 jun 23];18(1):9-12. Available from:
<http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>.
- Fallah R, Naserzadeh N, Ferdosian F, Binesh F. Comparison of effect of kangaroo mother care, breastfeeding and swaddling on Bacillus Calmette-Guerin vaccination pain score in healthy term neonates by a clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017 [cited 2018 mar 13];30(10):1147–1150. Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01374248/full>.
- Favaro MSF, Peres RS, Santos MA. Avaliação do impacto da prematuridade na saúde mental de puérperas. *Psico-USF* [Internet]. 2012 [cited 2019 jul 15];17(3):457-465. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=401036091012>.
- Field, T. Preterm newborn pain research review. *Infant Behav Dev* [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 23]; 49:141-150. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163638317301868>.
- Franck LS, Oulton K, Nderitu S, Lim M, Fang S, Kaiser A. Parent involvement in pain management for NICU infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* [Internet]. 2011 [cited 2019 jul 4];128(3):510-518. Available from:
<https://pediatrics.aappublications.org/content/128/3/510.short>.
- Franck LS, Oulton K, Bruce E. Parental involvement in neonatal pain management: an empirical and conceptual update. *J Nurs Scholarsh* [Internet]. 2012 [cited 2019 jul 4];44(1):45-54. Available from:
<https://sigmapubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1547-5069.2011.01434.x>.
- Gagliardi AR, Berta W, Kothari A, Boyko J, Urquhart R. Integrated knowledge translation (IKT) in health care: a scoping review. *Implement Sci* [Internet]. 2015 [cited 2019 jul 15];11(1):38. Available from:
<https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-016-0399-1>.
- Gaiva MAM. O cuidar em unidades de cuidados intensivos neonatais: em busca de um cuidado ético e humanizado. *Cogitare enfermagem* [Internet]. 2006 [cited 2018 set 12];11(1):61-66. Available from:
<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/viewFile/5976/4276>.

- Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Rev Latino-am Enfermagem* [Internet]. 2004 [cited 2018 set 7];12(3):549-56. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n3/v12n3a14>.
- Gao H, Li M, Gao H, Xu G, Li F, Zhou J et al. Effect of non-nutritive sucking and sucrose alone and in combination for repeated procedural pain in preterm infants: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2018 [cited 2018 dez 10];83:25-33. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01650235/full>.
- Goksan S, Hartley C, Emery F, Cockrill N, Poorun R, Moultrie F. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *Elife* [Internet]. 2015 [cited 2018 ago 26]; 4:e06356. Available from: <https://cdn.elifesciences.org/articles/06356/elifesciences/06356-v1.pdf>.
- Gorzilio DM, Garrido E, Gasparido CM, Martinez FE, Linhares MBM. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early Hum Dev* [Internet]. 2015 [cited 2019 jun 26];91(12): 769–775. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378215300347>.
- Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, Bullinger A, Lequien P. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol* [Internet]. 2003 [cited 2019 jul 04];42(2):171-180. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dev.10085>.
- Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, Robinson N. Lost in knowledge translation: time for a map?. *J Contin Educ Health Prof* [Internet]. 2006 [cited 2019 jul 5];26(1):13-24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chp.47>.
- Gray L, Miller L W, Philipp B L, Blass E M. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* [Internet]. 2002 [cited 2017 dez 3];109:590–3. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/4/590>.
- Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci* [Internet]. 2012 [cited 2019 jul 15];7(1):50. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-7-50>.
- Grunau RVE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2013 [cited 2018 set 4];4(4):e0025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820298/>.
- Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* [Internet]. 1987 [cited 2018 ago 25];28:395-410. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439598790073X>.
- Guinsburg R. Neurobiologia da dor no recém-nascido. *Rev Dor*. 2005 [cited 2017 jan 25];6(3):614-620.
- Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* [Internet]. 2014 [cited 2018 set 6];41(4):895-924. Available from: [https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108\(14\)00086-4/pdf](https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(14)00086-4/pdf).

- Hardy W. Facilitating pain management. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2011 [cited 2019 jun 27];11(4):279-281. Available from: https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Citation/2011/08000/Facilitating_Pain_Management.11.aspx.
- Harrison D, Bueno M, Reszel J. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Res Rep Neonatol* [Internet]. 2015 [cited 2018 set 5];5:9-16. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Denise_Harrison/publication/270576365_Prevention_and_Management_of_Pain_and_Stress_in_Neonate/links/54ae6630cf24aca1c6fa63c.pdf.
- Harrison D, Reszel J, Bueno M, Sampson M, Shah VS, Taddio A et al. Breastfeeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10): CD011248. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011248.pub2/epdf/full>.
- Hatfield LA. Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surg Neurol Int* [Internet]. 2014 [cited 2016 nov 30];5(13):479-489. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253046/>.
- Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A systematic review of behavioral and environmental interventions for procedural pain management in preterm infants. *J Pediatr Nurs* [Internet]. 2019 [cited 2019 jul 15];44:22-30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882596318301180>.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 [cited 2018 mai 3];343:d5928. Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928.extract>.
- Holsti L, Grunau RVE. Initial validation of the behavioral indicators of infant pain (BIIP). *Pain* [Internet]. 2007 [cited 2018 ago 25];132:264-272. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395907000656>.
- Holsti L, Oberlander TF, Brant R. Does breastfeeding reduce acute procedural pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit? A randomized clinical trial. *Pain* [Internet]. 2011 [cited 2018 ago 11];152(11):2575-2581. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395911004817>.
- Hsieh KH, Chen SJ, Tsao PC, Wang CC, Huang CF, Lin CM et al. The analgesic effect of non-pharmacological interventions to reduce procedural pain in preterm neonates. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2018 [cited 2018 set 2];59(1):71-76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957217304072>.
- Hudson-Barr D, Capper-Michel B, Lambert S, Palermo TM, Morbeto K., Lombardo S. Validation of the pain assessment in neonates (PAIN) scale with the neonatal infant pain scale (NIPS). *Neonatal Netw* [Internet]. 2002 [cited 2018 ago 26];21(6):15-22. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Tonya_Palermo/publication/11149397_Validation_of_the_Pain_Assessment_in_Neonates_PAIN_scale_with_the_Neonatal_Infant_Pain_Scale_NIPS/links/53f74f090cf24a9236ceb31d/Validation-of-the-Pain-Assessment-in-Neonates-PAIN-scale-with-the-Neonatal-Infant-Pain-Scale-NIPS.pdf.

- Jeong IS, Park SM, Lee JM, Choi YJ, Lee J. The frequency of painful procedures in neonatal intensive care units in South Korea. *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2014 [cited 2018 ago 22];20(4):398-407. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijn.12202>.
- Johnston C, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, Filion F. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain* [Internet]. 2011 [cited 2017 set 23];27(3):225–232. Available from: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2011/03000/Pain_in_Canadian_NICUs__Have_We_Improved_Over_the.6.aspx.
- Johnston C, Campbell-Yeo M, Disher T, Benoit B, Fernandes A, Streiner D et al. Skin-to-skincare for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2018 mar 07];(2):CD008435. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008435.pub3/full>.
- Johnston CC, Stevens BJ, Yang F, Horton L. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* [Internet]. 1995 [cited 2019 jul 15];61(3):471-479. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439599400213X>.
- Kassab M, Alhassan AA, Alzoubi KH, Khader YS. Number and frequency of routinely applied painful procedures in university neonatal intensive care unit. *Clin Nurs Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 21]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1054773817744324>.
- Kerac M, Mcgrath M, Grijalva-Eternod C, Bizouerne C, Saxton J, Bailey H et al. Chapter 7: Review of a breastfeeding assessment tools. In: *Management of acute malnutrition in Infants (MAMI) Project: technical review: Current evidence, policies, practices & programme outcomes*. 2010;138-153.
- Kyololo OM, Stevens B, Gastaldo D, Gisore P. Procedural pain in neonatal units in Kenya. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2014 [cited 2018 jul 17];99:F464-F467. Available from: https://fn.bmj.com/content/99/6/F464?utm_source=trendmd&utm_medium=cpc&utm_campaign=adcfn&utm_content=consumer&utm_term=0-A.
- Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Pædiatric* [Internet]. 2009 [cited 2016 nov 26];98:932–939. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2009.01291.x/full>.
- Lau C. Breastfeeding challenges and the preterm mother-infant dyad: a conceptual model. *Breastfeeding Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 jul 04];13(1):8-17. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/bfm.2016.0206>.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* [Internet]. 1993 [cited 2018 ago 24];12:59-66. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/8413140>.
- Lee GY, Yamada J, Shorkey A, Stevens B. Pediatric clinical practice guidelines for acute procedural pain: a systematic review. *Pediatrics* [Internet] 2014 [cited 2018 ago 14];133(3):500-515. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/3/500.short>.

- Leite AM, Castral TC, Scochi, CGS. Can breastfeeding promote acute pain relief in newborns? *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2006 [cited 2018 jan 10];59(4):538-542. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v59n4/a12v59n4.pdf>.
- Leite AM, Linhares MBM, Lander J, Castral TC, Santos CB, Scochi CGS. Effects of breastfeeding on pain relief in full-term newborns. *Clin J Pain* [Internet]. 2009 [cited 2018 fev 24];25(9):827-832. Available from: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2009/11000/Effects_of_Breastfeeding_on_Pain_Relief_in.13.aspx.
- Leite AM, Silva ACTO, Castral TC, Nascimento LC, Sousa MI, Scochi CGS. Breastfeeding and skin-to-skin contact for pain relief of newborns during hepatitis B vaccination. *Rev Eletr Enferm* [Internet]. 2015 [cited 2017 jul. 22];17(3):1-8. Available from: <https://www.revistas.ufg.br/fen/article/view/31932/20733>.
- Liaw JJ, Yang L, Ti Y, Blackburn ST, Chang YC, Sun LW. Non-nutritive sucking relieves pain for preterm infants during heel stick procedures in Taiwan. *J Clin Nurs* [Internet]. 2010 [cited 2018 out 26];19(19-20), 2741–2751. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2702.2010.03300.x>.
- Linhares MBM, Doca FNP. Pain in neonates and children: assessment and non-pharmacological interventions. *Temas psicol* [Internet]. 2010 [cited 2016 nov 30];18(2):307-325. Available from: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/tp/v18n2/v18n2a06.pdf>.
- Linhares M BM, Gasparido CM. Non-pharmacological management of neonatal pain: Research and clinical practice in the Neonatal Intensive Care Unit. *Estudos de Psicologia* [Internet]. 2017 [cited 2018 jul 23];34(3):345-354. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-166X2017000300345&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
- Lotto CR, Linhares MBM. “Skin-to-Skin” Contact in Pain Prevention in Preterm Infants: Systematic Review of Literature. *Trends Psychol* [Internet]. 2018 [cited 2019 jan 29];26(4): 1699-1713. Available from: http://www.scielo.br/pdf/tpsy/v26n4/en_2358-1883-tpsy-26-04-1699.pdf.
- Marín-Gabriel MÁ, de Mendoza BDRH, Figueroa LJ, Medina V, Fernández BI, Rodríguez MV et al. Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2013 [cited 2019 fev 17];98(6):F499-F503. Available from: <https://fn.bmj.com/content/98/6/F499.short>.
- Mathai S, Natrajan N, Rajalakshmi NR. A comparative study of non-pharmacological methods to reduce pain in neonates. *Indian Pediatr* [Internet]. 2006 [cited 2019 jul 04];43(12):1070. Available from: <https://www.indianpediatrics.net/dec2006/dec-1070-1075.htm>.
- McNair C, Yeo MC, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clin Perinatol* [Internet]. 2013;40(3): 493-508. Available from: [https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108\(13\)00058-4/fulltext](https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(13)00058-4/fulltext).
- Medoff-Cooper B, McGrath JM, Bilker W. Nutritive sucking and neurobehavioral development in preterm infants from 34 weeks PCA to term. *MCN Am J Matern Child Nurs* [Internet]. 2000 [cited 2019 jul 04];25:64–70. Available from:

https://journals.lww.com/mcnjournal/Abstract/2000/03000/Nutritive_Sucking_And_Neurobehavioral_Development.4.aspx.

Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm* [Internet]. 2008 [cited 2019 Mar 15]; 17(4): 758-764. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* [Internet]. 2010 [cited 2018 jan 21];8(5):336-341. Available from: [https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(10\)00040-3/abstract](https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(10)00040-3/abstract)

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2018 mai 22];4(1):1. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>

Nanavati RN, Balan R, Kabra NS. Effect of kangaroo mother care vs expressed breast milk administration on pain associated with removal of adhesive tape in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2018 ago 30];50(11):1011-1015. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-013-0280-0>

Nascimento MBRD, Issler H. Breastfeeding in premature infants: in-hospital clinical management. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2004 [cited 2019 jul 04];80(5):s163-s172. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n5s0/en_v80n5s0a08.pdf.

Nicolau CM, Modesto K, Nunes P, Araújo K, Amaral H, Falcão MC. Assessment of pain in premature newborns: physiological and behavioral variables. *Arquivos brasileiros de ciências da saúde* [Internet]. 2008 [cited 2018 set 6];33(3):146-150. Available from: <https://nepas.emnuvens.com.br/abcs/article/view/149>

Okada M, Teixeira MJ, Tengan SK, Moraes LO. Desenvolvimento do sistema nociceptivo e supressor da dor. *Rev Med* [Internet]. 2001 [cited 2018 jan 3];80 Spec No Pt1:78-93. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/63154/65944>

Ou- Yang MC, Chen IL, Chen CC, Chung MY, Chen FS, Huang HC. Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2013 [cited 2018 ago 29];102(1):15-21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.12045>

Peng HF, Yin T, Yang L, Wang C, Chang YC, Jeng MJ et al. Non-nutritive sucking, oral breast milk, and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: A prospective, randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2018 [cited 2018 ago 28];77:162-170. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748917302274>

Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain.

Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [cited 2018 ago 22];(10): CD006275. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006275.pub2>

Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Ahola Kohut S, Hillgrove Stuart J, Stevens B, Lisi DM. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 [cited 2018 ago 18];(12):CD006275. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006275.pub3/epdf/full>

Prestes AC, Balda RC, Santos GM, Rugolo LM, Bentlin MR, Magalhães M, et al. Painful procedures and analgesia in the NICU: what has changed in the medical perception and practice in a ten-year period? J Pediatr [Internet]. 2016 [cited 2018 abr 6];92:88---95. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572016000100088&script=sci_arttext

Provenzi L, Giorda R, Fumagalli M, Pozzoli U, Morandi F, di Minico GS et al. Pain exposure associates with telomere length erosion in very preterm infants. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2018 [cited 2018 ago 20];89:113-119. Available form: [https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530\(17\)31371-9/abstract](https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530(17)31371-9/abstract)

Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. Pain management [Internet]. 2014 [cited 2018 ago 27]; 4(1):57-67. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/pmt.13.61>

Ranger M, Zwicker JG, Chau CM, Park MTM, Chakravarthy MM, Poskitt K et al. Neonatal pain and infection relate to smaller cerebellum in very preterm children at school age. J Pediatr [Internet]. 2015 [cited 2018 set 4];167(2):292-298. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347615004394>

Rodrigues L, Nesargi SV, Fernandes M, Shashidhar A, Rao SP, Bhat S. Analgesic Efficacy of Oral Dextrose and Breast Milk during Nasopharyngeal Suctioning of Preterm Infants on CPAP: A Blinded Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 27];63(6):483-488. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article/63/6/483/3077307>

Rosali L, Nesargi S, Mathew S, Vasu U, Rao SP, Bhat, S. Efficacy of expressed breast milk in reducing pain during ROP screening—a randomized controlled trial. J Trop Pediatr [Internet]. 2015 [cited 2018 ago 29];61(2):135-138. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article/61/2/135/1727920>

Santos LM, Ribeiro IS, Santana RCB. Identification and treatment of pain in the premature newborn in the Intensive Care Unit. Rev Bras Enferm [Internet]. 2012 [acessado em: 26 nov 2016];65:269-275. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/2670/267028449011.pdf>.

Schiavenato M, Holsti L. Defining Procedural Distress in the NICU and What Can Be Done About It. Neonatal Netw [Internet]. 2017 [cited 2018 set 2];36(1):12-17. Available from: <https://search.proquest.com/openview/5cba6d30f8b9f72ee046d73a6e093753/1?pq-origsite=gscholar&cbl=646499> .

Şener Taplak A, Erdem E. A comparison of breast milk and sucrose in reducing neonatal pain during eye exam for retinopathy of prematurity. Breastfeed Med

[Internet]. 2017 [cited 2018 ago 24];12(5):305-310. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/bfm.2016.0122>

Shah PS, Aliwalas LL, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Ver* [Internet]. 2006 [cited 2018 jul 10];(3):CD004950. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004950.pub2/epdf/full>.

Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cited 2017 ago 21];(12):CD004950. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004950.pub3/epdf/full>.

Shah PS, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates- An International Comparison. *J Pediatr* [Internet] 2016 [cited 2017 ago 20];117:144-152. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347616301937>.

Shukla VV, Bansal S, Nimbalkar A, Chapla A, Phatak A, Patel D et al. Pain control interventions in preterm neonates: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 ago 26];55(4):292-296. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-018-1270-z>.

Silva TP, Silva LJ. Pain scales used in the newborn infant a systematic review. *Acta Med Port* [Internet]. 2010 [cited 2018 set 5];23:437-454. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Tiago_Pereira-da-Silva/publication/45285200_Pain_scales_used_in_the_newborn_infant_A_systematic_review/links/00463528e7c0a7c2e1000000.pdf.

Silva LM, Tavares LAM, Gomes CF. Preterm infants difficulties in breastfeeding. *Distúrbios da Comunicação* [Internet]. 2014 [cited 2019 mai 11];26(1). Available from: <https://revistas.pucsp.br/dic/article/view/19010/14197>.

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* [Internet]. 2003 [cited 2019 jul 4];157(11):1058-1064. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/481472>.

Simonse E, Mulder PG, van Beek RH. Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2018 ago 30];129(4):657-663. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/657.short>.

Sousa BBB, Santos MH, Sousa FGM, Gonçalves APF, Paiva SS. Pain evaluation as a care instrument in premature newborns. *Texto & contexto enfermagem* [Internet]. 2006 [cited 2018 set 6];15:88-96. Available from: <http://www.redalyc.org/html/714/71414366010/>.

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* [Internet]. 1996 [cited 2018 ago 25];12:13-22. Available from:

https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/1996/03000/Premature_Infant_Pain_Profile_Development_and.4.aspx.

Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain* [Internet]. 2014 [cited 2018 mai 22];30(3):238-243. Available from: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2014/03000/The_Premature_Infant_Pain_Profile_Revised.8.aspx.

Stevens BJ, Yamada J, Estabrooks CA, Stinson J, Campbell F, Scott SD, Cummings G. Pain in hospitalized children: effect of a multidimensional knowledge translation strategy on pain process and clinical outcomes. *PAIN* [Internet]. 2014 [cited 2019 jul 4];155(1):60-68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395913005009>.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2017 nov 21];2. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001069.pub5/full/pt#CD001069-abs-0003>.

Stevens BJ, Yamada J, Promislow S, Barwick M, Pinard M. Pain assessment and management after a knowledge translation booster intervention. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2019 jul 4];138(4):e20153468. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/4/e20153468.abstract>.

Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M, Gibbins S, Harrison D, Dionne K et al. The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. *BMC pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 dez 28];18(1):85. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-018-1026-x>.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* [Internet]. 2015 [cited 2018 ago 20];314(10):1039-1051. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2434683>.

Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 [cited 2018 jan 20];182(18):E843-E855. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/182/18/E843.full-text.pdf>.

Valeri BO, Holsti L, Linhares, MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain* [Internet]. 2015 [cite 2018 ago 24];31(4):355-362. Available from: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2015/04000/Neonatal_Pain_and_Developmental_Outcomes_in.9.aspx.

Valeri BO, Ranger M, Chau CM, Cepeda IL, Synnes A, Linhares MB et al. Neonatal Invasive Procedures Predict Pain Intensity at School Age in Children Born Very Preterm. *Clin J Pain* [Internet]. 2016 [cited 2018 set 1];32(12):1086-1093. Available from: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4728072&blobtype=pdf>.

Van Dijk M, Tibboel D. Update on pain assessment in sick neonates and infants. *Pediatric Clinics* [Internet]. 2012 [cited 2018 ago 30];59(5):1167-1181. Available from: [https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955\(12\)00123-X/pdf](https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955(12)00123-X/pdf).

Vieira AC, Costa AR, Gomes PG. Boas práticas em aleitamento materno: Aplicação do formulário de observação e avaliação da mamada. *Rev Soc Bras Enferm Ped* [Internet]. 2015 [cited 2019 ago 16];15(1):13-20. Available from: https://sobep.org.br/revista/images/stories/pdf-revista/vol15-n1/vol_15_n_2-artigo-de-pesquisa-2.pdf.

Walker SM. Translational studies identify long-term impact of prior neonatal pain experience. *Pain* [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 25];158:S29-S42. Available from: https://journals.lww.com/pain/Citation/2017/04001/Translational_studies_identify_long_term_impact_of.5.aspx.

Weller A, Feldman R. Emotion regulation and touch in infants: the role of cholecystokinin and opioids. *Peptides* [Internet]. 2003 [cited 2019 jul 4];24(5):779-788. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978103001189>.

WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2012.

WHO. Positioning a baby at the breast. In: *Integrated infant feeding counselling: a trade course*. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004.

Williams ACC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain* [Internet]. 2016 [cited 2018 ago 23];157(11):2420-2423. Available from: https://journals.lww.com/pain/Citation/2016/11000/Updating_the_definition_of_pain.6.aspx.

Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A guide to pain assessment and management in the neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep* [Internet] 2016 [cited 2016 nov 26];4(1):1-10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40138-016-0089-y#citeas>.

Young EE, D'Agata A, Vittner D, Baumbauer KM. Neurobiological Consequences of Early Painful Experience. *J Perinat Neonatal Nurs* [Internet]. 2017 [cited 2018 ago 21];31(2):178-185. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jpn/2017/00000031/00000002/art00017>.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA –
A AMAMENTAÇÃO E O LEITE MATERNO PARA O ALÍVIO DA
DOR DE PROCEDIMENTOS EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS**

Protocolo de Revisão Sistemática produto da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás para obtenção de título de Mestre em Enfermagem.

Autores:

Raquel Rodrigues de Freitas

Thaila Corrêa Castral

Romilda Rayane Souza Godoi

GOIÂNIA, 2018

SUMÁRIO

I. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS	3
1.1. Título provisório	3
1.2. Registro	3
1.3. Autores e contatos	3
1.4. Alterações	4
1.5. Apoio	4
2. INTRODUÇÃO	4
2.1. Justificativa	4
2.2. Objetivo	5
3. MÉTODO	5
3.1. Critérios de elegibilidade	5
3.2. Fonte de dados	6
3.3. Estratégia de busca	6
3.4. Gerenciamento de dados	7
3.5. Processo de Seleção	7
3.6. Processo de coleta de dados	8
3.7. Dados da coleta	8
3.8. Resultados buscados	8
3.9. Avaliação do risco de viés	9
3.10. Síntese dos dados	9
REFERÊNCIAS	9

1. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

1.1. Título provisório

A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termos: revisão sistemática.

1.2. Registro

A revisão sistemática terá o seu registro no banco de dados da *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO), no endereço eletrônico <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>.

Em 1º de agosto de 2008, publicado protocolo no PROSPERO, com o número de registro CRD42018104061.

1.3. Autores e contatos

I. Raquel Rodrigues de Freitas: Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. Email: raquelrf10@gmail.com. Endereço: Rua 227, Qd. 68, S/N – Setor Leste Universitário, CEP: 74605-080, Goiânia – Goiás – Brasil. Responsável pela elaboração e condução: do protocolo da pesquisa, do referencial teórico, do desenvolvimento das etapas metodológicas, da análise dos resultados, da discussão/conclusão do estudo e da redação final do texto.

II. Thaila Corrêa Castral: Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professora Adjunta da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil. Email: thaccastral@gmail.com. Responsável pela elaboração, orientação e revisão: do protocolo da pesquisa, do referencial teórico, do desenvolvimento das etapas metodológicas, da análise dos resultados, da discussão/conclusão do estudo e da redação final do texto.

III. Romilda Rayane Souza Godoi: Enfermeira. Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás. Email: romildarayane@gmail.com.

Responsável pelo desenvolvimento das etapas metodológicas (busca e seleção dos artigos).

1.4. Alterações

Modificado a data de início do período de busca dos artigos nas bases de dados, de janeiro de 2008 para setembro de 2011. A princípio o objetivo do estudo era investigar os artigos publicados nos últimos dez anos. A alteração se justifica, pois uma revisão anterior realizada por Shah e colaboradores (2012), contendo em parte, os mesmos objetivos, foi concluída nesse período. Como essa se tratou de uma revisão com bom rigor metodológico, foi decidido realizar a busca de novos artigos após essa data.

1.5. Apoio

A pesquisa não possui nenhum apoio financeiro.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Justificativa

Os recém-nascidos pré-termos são expostos frequentemente a procedimentos dolorosos durante a hospitalização, portanto, se faz necessário propor métodos de intervenção para manejo e alívio da dor nessa população. Os métodos de analgesia neonatal podem ser divididos em dois grupos principais: métodos farmacológicos e não farmacológicos. Devido aos seus benefícios, baixo custo e pelo baixo risco de danos, os métodos não farmacológicos têm sido pesquisados nos últimos anos. Dentre esses métodos, a amamentação (AM) ou o uso do leite materno (LM) tem se apresentado como alternativa de intervenção, por seus inúmeros fatores benéficos (WITT et al., 2016). Nos últimos anos, revisões foram realizadas para averiguar a sua eficácia no manejo da dor neonatal. Em 2012, Shah e colaboradores realizaram uma meta-análise que

confirmaram os benefícios da amamentação para o alívio da dor em RN a termos, porém por falta de estudos primários, não foi possível avaliar a eficácia para os pré-termos. Já em 2017, uma revisão realizada, por Benoit e colaboradores, avaliaram a amamentação para RN pré-termos, contudo, as evidências dos seis estudos analisados, foram limitadas. Vale ressaltar, que as mesmas revisões apresentaram como delimitações, avaliação da analgesia da AM e LM somente para os procedimentos de punção de calcânhar, punção venosa e injeção intramuscular.

2. Objetivo

Em decorrências de novos estudos primários publicados que avaliam o uso da AM e do LM nos RN pré-termos como analgesia para os diversos procedimentos dolorosos, é necessário avaliar se há evidências que sustentem que a AM e o LM são eficazes como intervenções não farmacológicas para manejo da dor dos diversos procedimentos dolorosos, os quais os RN pré-termos são submetidos.

3. MÉTODO

3.1. Critérios de elegibilidade

- **Pergunta de pesquisa:** A amamentação ou o leite materno são eficazes no manejo da dor aguda de procedimentos em recém-nascidos pré-termos comparados a outros métodos não farmacológicos?
- **Tipos de estudos incluídos:** Ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados em revistas avaliados por pares.
- **População alvo:** Recém-nascidos de ambos os sexos pré-termos <37 semanas, submetidos a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos que causam dor ou desconforto.

- **Intervenção/grupo controle:** Estudos que avaliaram a amamentação ou leite materno antes ou durante o procedimento doloroso ou uso da amamentação ou leite materno em associação com outro método.
- **Comparador/Controle:** Métodos não farmacológicos (ex. soluções adocicadas, método canguru, posicionamento, enromento, sucção não nutritiva, musicoterapia, etc.); grupo placebo ou grupo não submetido a nenhum tratamento.
- **Exclusão:** estudos de literatura cinza, teses, dissertações, manuais ou diretrizes, editoriais, revisões, caso controle, estudos com populações não-humanas, estudos de coortes, observacionais e quase experimentais.

3.2. Fontes de dados

- **Busca:** A busca da literatura será desenvolvida usando as seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Lilacs, Cochrane Library (CENTRAL), para os estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre setembro de 2011 até a data em que as buscas serão realizadas.

3.3. Estratégia de busca

A busca será realizada baseada no acrônimo PICO e utilizará termos controlados para recém-nascido pré-termo (Paciente), dor (Desfecho), amamentação ou leite materno (Intervenção) e ECR (desenho de estudo).

Para a estratégia de busca será utilizadas os termos controlados do MeSH (*Medical Subject Headings*) para as bases do MEDLINE e CENTRAL, e os DeCS (Descritores em Ciências da saúde) para o LILACS, em associação com outros termos livres, siglas, truncagem, variações de grafia e sinônimos, por meio dos operadores booleanos.

Termo	Estratégia
Paciente	Infant, Newborn OR Preterm Infant OR Preterm* OR Neonat* OR Prematur* OR Newborn*

	AND
Intervenção	Breast Feeding OR Milk, Human OR Breast Milk Expression OR Expressed Breast Milk OR Milk Feeding OR Breast Milk OR Breastfeed* OR Milk*
	AND
Desfecho	Pain OR Acute Pain OR Pain, Procedural OR Procedural Pain OR Nociceptive Pain OR Pain Measurement OR Pain Perception OR Analgesia OR Pain Management OR Pain Relief OR Analges* OR Pain*
	AND
Desenho de estudo	Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as Topic OR Randomized Clinical Trial OR Single- Blind Method OR Double-Blind Method OR Controlled Clinical Trial OR "placebo/controlled trial" OR RCT OR Randomi* OR Control* OR Trial*

3.4. Gerenciamento de dados

Os dados das buscas serão gerenciados utilizando o software EndNote X7 ou Zotero.

3.5. Processo de seleção

Após a busca nas bases de dados será feita a exclusão dos estudos duplicados indexados, empregando um software de gerenciamento de referências. A seleção dos estudos se fará por dois revisores independentes, que incluiu duas etapas. A primeira, pela leitura dos títulos e resumos, e a segunda, pela inclusão dos estudos na revisão, mediante a leitura completa do texto. As etapas serão realizadas pelo preenchimento de um formulário estruturado e padronizado, conforme os critérios de inclusão estabelecidos. Nos casos de não haver concordância na avaliação dos revisores, um terceiro revisor será incluído, para decisão em consenso.

3.6. Processo de coleta de dados

A coleta dos dados será realizada pelo preenchimento de um formulário estruturado e padronizado, baseado nos critérios de inclusão estabelecidos, elaborado pelos pesquisadores.

3.7. Dados da coleta

Para extração dos dados será preenchida de uma ficha estruturada contendo os seguintes itens:

- Informações gerais do estudo: autores, data de publicação, país de origem e outros;
- Método do estudo: objetivos, critérios de inclusão e exclusão, randomização e cegamento, e questões éticas;
- Informações dos itens que compõem o acrônimo PICO: paciente, intervenção, grupo controle e desfechos;
- Resultado/Conclusão dos estudos;

3.8. Resultados buscados

- **Desfechos Primários:** A avaliação do alívio de dor mediante escalas de avaliação da dor validadas (ex. *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS), *Premature Infant Pain Profile* (PIPP), *Neonatal Facial Coding System* (NFCS), *Douleur Aigue Nouveau-né score* (DAN), etc).
- **Desfechos Secundários:** A avaliação do alívio da dor baseado em indicadores, sem uso de escalas validadas: Indicadores fisiológicos (ex. frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial e

níveis de cortisol); indicadores comportamentais (duração e intensidade do choro, expressão facial, postura).

Além de qualquer resultado clinicamente importante relatado pelos autores (não pré-especificado) ou quaisquer eventos adversos relatados por qualquer autor.

3.9. Avaliação do risco de viés

Será pela ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Cochrane Risk of Bias Tool). O procedimento será realizado com base nos 7 domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e dos profissionais, cegamento dos avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relatos seletivos e outros vieses.

3.10. Síntese dos dados

Os dados serão categorizados e analisados em subgrupos, conforme o tipo de intervenção, ao tipo de procedimento doloroso aplicado, para cada tipo de desfecho investigado.

REFERÊNCIAS

Benoi, B, Martin-Misener R, Latimer M, Campbell-Yeo M. Breast-Feeding Analgesia in Infants. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2017;31(2):145-159.

Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12).

Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A guide to pain assessment and management in the neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016;4(1):1-10.

APÊNDICE 2

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Breastfeeding and breast milk for pain relief for procedures on preterm newborns: a systematic review

Raquel Rodrigues de Freitas, Thaila Corrêa Castral

Citation

Raquel Rodrigues de Freitas, Thaila Corrêa Castral. Breastfeeding and breast milk for pain relief for procedures on preterm newborns: a systematic review. PROSPERO 2018 CRD42018104061 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018104061

Review question

Is breastfeeding or breastmilk effective in managing acute procedural pain in preterm newborns compared to other non-pharmacological methods?

Searches

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE, LILACS and The Cochrane Library (the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)).

The search strategy will include only terms relating to or describing the intervention. The terms will be combined with the Cochrane and MEDLINE filter for controlled trials of interventions. The search terms will be adapted for use with other bibliographic databases in combination with database-specific filters for controlled trials, where these are available.

Studies published between January 2008 and the date the searches are run will be sought. We will include studies published in English, Spanish and Portuguese.

Types of study to be included

Randomized controlled trials.

Condition or domain being studied

The efficacy of breastfeeding or breast milk for pain management of preterm infants undergoing various painful procedures.

Participants/population

Preterm newborns <37 weeks, submitted to diagnostic and / or therapeutic procedures that cause pain or discomfort (e.g. vaccination, venipuncture, heel lancing, examination for retinopathy of prematurity, removal of adhesive tape, etc.).

Intervention(s), exposure(s)

The use of breastfeeding or breast milk before or during painful procedures in preterm infants.

Comparator(s)/control

Non-pharmacological methods (e.g. sucrose, kangaroo method, skin-to-skin contact, non-nutritive suction, music therapy, etc.); placebo or group not exposed to any intervention.

Context

Main outcome(s)

Validated pain assessment scales (e.g. Neonatal Infant Pain Scale, Premature Infant Pain Profile, etc.).

Additional outcome(s)

Physiological measures (e.g. heart rate, oxygen saturation, cortisol levels, etc.).

Behavioral measures (e.g. crying time, facial expression, etc.).

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Adverse events.

Data extraction (selection and coding)

Two reviewers will independently screen the identified titles and abstracts to initially assess their eligibility for inclusion, after which a full text review will be carried out by the same reviewers.

Data will then be independently extracted by two reviewers from the studies selected for inclusion using a pre-designed spreadsheet. The data to be extracted will include: participant characteristics, details of the intervention and control conditions; study methodology, risk of bias (RoB) assessment information and the outcomes of interest.

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers will independently assess the risk of bias of the included studies using the Cochrane risk of bias tool, which includes the following domains: sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and personnel (performance bias); blinding of outcome assessment (detection bias); completeness of follow-up and selective reporting bias, or any other biases.

Strategy for data synthesis

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the types of interventions (breastfeeding and breast milk), the target population characteristics, the type of painful procedure used, the types of comparator groups and the types of outcomes.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analyses will be done for breastfeeding and breast milk.

Contact details for further information

Raquel Rodrigues de Freitas
raquelf10@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Faculty of Nursing, Federal University of Goias - Goiania, Brazil

Review team members and their organisational affiliations

Miss Raquel Rodrigues de Freitas. Faculty of Nursing, Federal University of Goias - Goiania, Brazil
Dr Thaila Corrêa Castral. Faculty of Nursing, Federal University of Goias - Goiania, Brazil

Collaborators

Miss Romilda Rayane Souza Godoi. Faculty of Nursing, Federal University of Goias - Goiania, Brazil

Anticipated or actual start date

10 May 2018

Anticipated completion date

01 February 2019

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

Portuguese-Brazil (there is not an English language summary)

Country

Brazil

Stage of review

Review_Ongoing

Subject index terms status

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Breast Feeding; Female; Humans; Infant Health; Infant, Extremely Premature; Infant, Newborn; Infant, Premature; Milk, Human; Pain; Pain Management; Pain, Procedural; Premature Birth; Treatment Outcome

Date of registration in PROSPERO

01 August 2018

Date of publication of this version

01 August 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

01 August 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

APÊNDICE 3

ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS

Título da Pesquisa: A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: revisão sistemática
Pergunta de Pesquisa: A amamentação e o leite materno são eficazes no manejo da dor aguda de procedimentos em recém-nascidos pré-termo comparado a outras intervenções não farmacológicas?
 Busca realizada dos estudos publicados em revistas científicas, avaliado por pares, no período de 17 de setembro de 2011 a 16 de agosto de 2018, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Grupo	Data da busca:	MEDLINE	CENTRAL	LILACS
#1	Recém-Nascido (Paciente)	Infant, Newborn OR Infant; Extremely Premature Birth OR Infant, Premature OR Infant, Low Birth Weight OR Infant, Very Low Birth Weight OR Infant, Extremely Low Birth Weight OR Preterm Infant OR Intensive Care, Neonatal OR Neonat* OR Neonat* OR Neonat* OR Prematur* OR Newborn*	Infant, Newborn OR Infant, Extremely Premature OR Premature Birth OR Infant, Premature OR Infant, Low Birth Weight OR Infant, Very Low Birth Weight OR Infant, Extremely Low Birth Weight OR Preterm Infant OR Intensive Care, Neonatal OR Preterm* OR Neonat* OR Prematur* OR Newborn*	"Infant, Newborn" OR "Infant, Extremely Premature" OR "Premature Birth" OR "Infant, Premature" OR "Infant, Low Birth Weight" OR "Infant, Very Low Birth Weight" OR "Infant, Extremely Low Birth Weight" OR "Preterm Infant" OR "Intensive Care, Neonatal" OR Preterm\$ OR Neonat\$ OR Prematur\$ OR Newborn\$
#2	Dor (Desfecho)	Pain OR Acute Pain OR Pain, Procedural Pain OR Nociceptive Pain OR Pain Measurement OR Pain Perception OR Analgesia OR Pain measurement/adverse effects[MeSH Subheading] OR pain measurement/methods[MeSH Subheading] OR pain/analgesia OR pain/diet therapy[MeSH Subheading] OR pain/discomfort OR pain measures OR pain/complications[MeSH Subheading] OR pain management/methods[MeSH Subheading] OR pain management/nursing[MeSH Subheading] OR pain management/psychology[MeSH Subheading] OR Pain Relief OR Crying OR Facial expression OR Analges* OR pain*	Pain OR Acute Pain OR Pain, Procedural OR Procedural Pain OR Nociceptive Pain OR Pain Measurement OR Pain Perception OR Analgesia OR Pain Management OR Discomfort OR Pain Measurement-AE OR Pain Measurement-MT OR Pain-DH OR Pain-NU OR Pain Management-NU OR Pain Management-PX OR "Pain Relief" OR Crying OR Facial expression OR Analges* OR Pain*	Pain OR Acute Pain OR Pain, Procedural OR Procedural Pain OR Nociceptive Pain OR Pain Measurement OR Pain Perception OR Analgesia OR Pain Management OR Analges\$ OR Pain\$ OR Facial expression OR Analges\$ OR Pain\$
#3	Amamentação/Leite Materno (Intervenção)	Breast Feeding OR Milk, Human OR Breast Milk Expression OR Expressed Breast Milk OR Milk Feeding OR Breastfeed* OR Milk*	Breast Feeding OR Milk, Human OR Breast Milk Expression OR Expressed Breast Milk OR Milk Feeding OR Breast Milk OR Breastfeed* OR Milk*	"Breast Feeding" OR "Milk, Human" OR "Breast Milk Expression" OR "Expressed Breast Milk" OR "Milk Feeding" OR "Breast Milk" OR Breastfeed\$ OR Milk\$
#4	ECR (Desenho de estudo)	Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as Topic OR Randomized Clinical Trial OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method OR Controlled Clinical Trial OR "placebo/controlled trial" OR RCT OR Randomi* OR Control* OR Trial*	Não foram utilizados termos para este grupo	Não foram utilizados termos para este grupo
#5	Combinação dos operadores	#1 AND #2 AND #3 AND #4	#1 AND #2 AND #3	#1 AND #2 AND #3
Resultado	Resultado	202.872	18.716	9.137
Resultado	Resultado	350.864	75.971	58.101
Resultado	Resultado	48.083	5.735	3.288
Resultado	Resultado	1.847.963	-	-
Resultado	Resultado	279	243	150

Número de referências identificadas pela busca nas bases de dados: **672**

Número de referências duplicadas: **129**

Número de referências após a exclusão da duplicidade: **543**

APÊNDICE 4

FICHA PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS - ETAPA 1 - TÍTULOS E RESUMOS

Título da Pesquisa: A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: revisão sistemática	
Pergunta de pesquisa:	A amamentação e o leite materno são eficazes no manejo da dor aguda de procedimentos em recém-nascidos pré-termo comparado a outras intervenções não farmacológicas?
Paciente (P):	Os recém-nascidos pré-termos <37 semanas de idade gestacional, submetidos a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos que causam dor ou desconforto.
Intervenção (I):	A amamentação ou leite materno antes ou durante o procedimento doloroso.
Comparador (C):	Intervenções não farmacológicas (ex. soluções adocicadas- sacarose/glicose, método canguru, posicionamento, enrolamento, toque, sucção não nutritiva, musicoterapia, etc.); placebo ou grupo sem tratamento.
Desfechos (O):	O alívio da dor aguda ou desconforto. O desfecho primário: o escore das escalas de avaliação da dor (ex. NIPS, PIPP, NFCS, DAN, etc.). O desfecho secundário: indicadores fisiológicos (ex. frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial e níveis de cortisol) e os indicadores comportamentais (duração e intensidade do choro, expressão facial, postura, movimento dos membros, sono/vigília); resultado clinicamente importante; eventos adversos.
Desenho do Estudo (S):	Ensaio Clínicos Randomizados publicados em revistas avaliados por pares

Orientação: Quadro de seleção das referências após a leitura dos títulos e resumos: escrever "SIM" se o estudo atende aos critérios de elegibilidade definidos acima nas colunas abaixo. Caso contrário escrever "NÃO" na célula correspondente ao estudo e ao critério em que há inadequação aos critérios de elegibilidade. **Observação:** Se houver um "NÃO" para alguns destes critérios: "paciente" ou "intervenção" ou "desenho de estudo" o estudo será eliminado. Caso haja alguma dúvida ou se o título e o resumo não apresentarem informações suficientes para a avaliação de elegibilidade, os mesmos seguirão para a etapa 2 - leitura completa do texto. Em caso de dúvida, escrever "D" na célula correspondente.

Critérios de elegibilidade									
Nº	Ano	Autor	Título do estudo	Paciente	Intervenção	Comparador	Desfechos	Desenho do estudo	Estudo selecionado?
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									

APÊNDICE 5

FICHA PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS - ETAPA 2 - LEITURA COMPLETA DO TEXTO

Título da Pesquisa: A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: revisão sistemática

Revisor: _____ Data: ____/____/____

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO:

A) Sobrenome do autor: _____

B) Revista (avaliado por pares): _____ C) Ano de publicação: _____

C) Título do estudo: _____

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

A) Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado publicado em periódico avaliado por pares? () SIM () NÃO

B) O estudo compara o uso da amamentação ou o leite materno com uma outra intervenção não farmacológica/ grupo controle/ placebo/ sem tratamento? () SIM () NÃO

C) A amostra trata-se de recém-nascidos pré-termos (<37 semanas IG)? () SIM () NÃO

D) Trata-se da avaliação da dor aguda referente algum procedimento terapêutico e/ou diagnóstico? () SIM () NÃO

3. CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE:

Considerando o desenho do estudo, a intervenção e o paciente envolvido, o estudo pode ser incluído na revisão?

() SIM () NÃO () NÃO ESTÁ CLARO

Justifique o motivo:

APÊNDICE 6

Ficha de extração de dados dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos na revisão

Título da pesquisa: A amamentação e o leite materno para o alívio da dor de procedimentos em recém-nascidos pré-termo: revisão sistemática

Pesquisador: _____

Data: ____/____/____

INFORMAÇÕES GERAIS DO ESTUDO	
Registro do ensaio clínico	
Título do artigo	
Autores	
Data de publicação	
Periódico	
Contato dos autores	
País realizada a pesquisa	
Identificação do estudo (ex. Gois et al, 2012)	
MÉTODO	
Objetivo do estudo	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Randomização adequada	
Unidade de alocação	
Número de pacientes randomizados por braço de tratamento	
Número de perdas de seguimento por braço de tratamento, justificativa	
Esquema de cegamento	
Interrupção precoce por benefício	
Tempo de seguimento por braço de tratamento	
Aprovação do comitê de ética	
Outras informações relevantes	

PARTICIPANTES	
Idade gestacional	
Peso	
Sexo	
Características clínicas dos participantes	
Outras informações relevantes	
INTERVENÇÃO/GRUPO CONTROLE	
Descrição da intervenção (amamentação ou leite materno)	
Descrição do grupo controle	
Realização de associações de intervenções	
Outras informações relevantes	
DESFECHO INVESTIGADO	
Definição do resultado investigado primário	
Definição do resultado investigado secundário	
Outras informações relevantes	
RESULTADOS DO ESTUDO	
Primário	
Secundário	
CONCLUSÃO DO ESTUDO	
Principais conclusão dos autores e relatos de limitações	
FINANCIAMENTO	

ANEXO

ANEXO 1



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

*From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.*

ANEXO 3

Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>
Viés de performance 3. Cegamento de participantes e profissionais Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
Viés de detecção 4. Cegamento de avaliadores de desfecho Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>

Viés de atrito	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. "As-treated" análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
Viés de relato	Indica a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
Outros vieses	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Fonte: Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>.