

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NO CONTROLE DA DOR E ESTRESSE EM
RECÉM-NASCIDO PREMATURO EM UTIN: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE EM REDE**

TAINÁ COSTA PEREIRA LOPES

MANAUS – AM
2022

TAINÁ COSTA PEREIRA LOPES

**MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NO CONTROLE DA DOR E ESTRESSE EM
RECÉM-NASCIDO PREMATURO EM UTIN: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE EM REDE**

Dissertação apresentada como requisito para a defesa do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa: Saúde baseada em evidências.

Orientadora Prof^a. Dr^a. Roberta Lins Gonçalves
Coorientador Prof. Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

MANAUS - AM
2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

L864m	Lopes, Tainá Costa Pereira Medidas não farmacológicas no controle da dor e estresse em recém-nascido prematuro em UTIN: revisão sistemática e meta-análise em rede /Tainá Costa Pereira Lopes . 2022 93 f.: il. color; 31 cm. Orientadora: Roberta Lins Gonçalves Coorientador: Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas. 1. Recém-nascido prematuro. 2. Unidade de terapia intensiva neonatal. 3. Manejo da dor. 4. Analgesia. I. Gonçalves, Roberta Lins. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título
-------	--

TAINÁ COSTA PEREIRA LOPES

**MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NO CONTROLE DA DOR E ESTRESSE EM
RECÉM-NASCIDO PREMATURO EM UTIN: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE EM REDE**

Dissertação apresentada como requisito para a defesa do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa: Saúde baseada em evidências.

Aprovada em: 24 de Agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Roberta Lins Gonçalves – Orientadora – Presidente
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dr^a. Lucia Alves da Rocha – Membro Interno
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dr^a. Cíntia Johnston – Membro Externo
Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo – FMUSP

Prof^a. Dr^a. Zilma Silveira Nogueira Reis – Membro Externo
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Dedico este trabalho aos meus pais,
que sempre me incentivaram à educação.

Ao meu esposo e filha,
que são bençãos na minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por tudo o que passou e deixou aprendido e por tudo que há de vir;

Aos meus pais, Hamilton e Arlene, pelo amor, carinho, incentivo, pelo apoio incondicional e por terem feito todo o possível pela minha educação;

À minha irmã, Talita, pelo incentivo, apoio, cumplicidade e suporte nas mais diversas situações;

Ao meu esposo, Danilo, pelo companheirismo, apoio, compreensão e por acreditar e me incentivar nessa caminhada chamada vida;

À minha filha, Maria Helena, o mais puro e sincero amor da minha vida, por ser a luz que me guia;

Às minhas amigas Jaqueline e Leigiane, por todo incentivo, apoio e ombro amigo em mais essa jornada;

À minha orientadora, Dra. Roberta Lins, por ser uma excelente profissional, por se tornar amiga, pelo incentivo e apoio, pela grande oportunidade de aprendizado e evolução, por aceitar e me dar desafios e por exigir o melhor de mim fazendo eu enxergar o meu potencial;

Ao meu coorientador, Dr. Antônio Luiz Boechat, por ter aceitado este desafio, pelo aprendizado e paciência;

Aos meus professores, pelo dom do ensinamento, pela disponibilidade e rico aprendizado científico;

Aos amigos que fiz, durante essa jornada Viviane, Nádia e Sarah;

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por todo auxílio durante este curso.

A agência de fomento do Governo do Estado do Amazonas (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM), por todo suporte;

E por fim, a todos aqueles que ajudaram direta ou indiretamente, incentivaram e ajudaram no percurso e na conclusão deste curso de mestrado.

*O importante é não parar de questionar.
A curiosidade tem sua própria razão de existir.*
(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: Aumentar o conhecimento sobre medidas de controle de dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) é de interesse de provedores e profissionais da saúde, especialmente medidas não farmacológicas, que podem ser custo-efetivas e seguras.

Objetivos: Identificar quais medidas não farmacológicas são mais eficazes no controle da dor e estresse em prematuros críticos em UTIN.

Método: Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados publicados em inglês, português e espanhol. A busca ocorreu no período de 23 de abril de 2020 a 11 de abril de 2022. A busca foi realizada nas bases de dados MedLine via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Excerpta Medica dataBASE (Embase), The *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e Banco de dados de evidências em fisioterapia (PEDro). O desfecho primário de interesse foi o controle da dor e estresse. A análise do risco de viés foi realizada pela ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (Rob 2) e a certeza da evidência e força de recomendação pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste I^2 de Higgins e Thompson, a classificação das intervenções pelo P-score e as inconsistências pelo *Direct Evidence Plot*.

Resultados: De 210 publicações identificadas, 12 estudos foram incluídos em análise qualitativa com 961 prematuros, e dez em análise quantitativa com 716 prematuros. Foram 12 combinações diferentes de medidas não farmacológicas. Com moderada confiança demonstramos que sacarose ou glicose oral, som cardíaco materno, música de ninar, odor/sabor do leite materno, sucção não nutritiva com chupeta, acupuntura magnética, contato pele a pele, contenção facilitada e saturação sensorial reduziram a dor e o estresse em prematuros críticos quando comparadas a nenhuma intervenção, placebo, proparacaína ou rotina padrão da UTIN, sendo que múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares apresentaram maior tamanho de efeito.

Conclusão: Múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares foram as medidas mais eficazes para reduzir a dor e estresse em prematuros em UTIN. É fortemente recomendado que estas medidas sejam consideradas para o controle da dor e estresse em prematuros em UTIN.

Discussão: As limitações foram que nem todas as medidas não farmacológicas para o controle da dor e estresse em prematuros foram incluídas nesta revisão e não foi possível analisar se a idade gestacional ou as condições de saúde poderiam alterar os resultados.

Registro de protocolo: O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42020196891).

Financiamento: O estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) por meio do Programa de Apoio à Pós-Graduação Stricto Sensu (POSGRAD), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e da Universidade Federal do Amazonas – UFAM.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Unidade de terapia intensiva neonatal. Manejo da dor. Analgesia.

ABSTRACT

Background: Increasing knowledge about pain and stress control measures in preterm infants in neonatal intensive care units (NICU) is of interest to providers and health professionals, especially non-pharmacological measures, which can be cost-effective and safe.

Objectives: To identify which non-pharmacological measures are most effective in controlling pain and stress in critically ill preterm infants in the NICU.

Method: Systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials published in English, Portuguese, and Spanish. The search took place in the period from April 23, 2020, to April 11, 2022. The search was performed in MedLine via PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Excerpta Medica dataBASE (Embase), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and Evidence Database in physical therapy (PEDro). The primary outcome of interest was pain and stress control. The risk of bias analysis was performed using the Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (Rob 2) and the certainty of evidence and strength of recommendation using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. Heterogeneity was assessed by the Higgins and Thompson I^2 test, the classification of interventions by the P-score and inconsistencies by the Direct Evidence Plot.

Results: Of the 210 publications identified, twelve studies were included in a qualitative analysis with 961 preterm infants and ten in quantitative analysis with 716 preterm infants. There were 12 different combinations of non-pharmacological measures. With moderate confidence, we demonstrated that sucrose or oral glucose, maternal heart sound, lullaby, breastmilk odor/taste, non-nutritive pacifier sucking, magnetic acupuncture, skin-to-skin contact, facilitated containment, and sensory saturation reduced pain and stress in critically ill preterm infants when compared to no intervention, placebo, proparacaine, or standard NICU routine, with multiple therapies (sensory saturation) and sugars having a larger effect size.

Conclusion: Multiple therapies (sensory saturation) and sugars were the most effective measures to reduce pain and stress in preterm infants in NICU. It is strongly recommended that these non-pharmacological measures be considered for the management of pain and stress in preterm infants in the NICU.

Discussion: Limitations were that not all non-pharmacological measures for pain and stress control in preterm infants were included in this review, and it was not possible to analyze whether gestational age or health conditions could alter the results.

Protocol registration: The study protocol was registered in PROSPERO (CRD42020196891).

Funding: The study was supported by the Foundation for Research Support of the State of Amazonas (FAPEAM) through Graduate Support Program (POSGRAD), by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), of the Council National Institute of Scientific and Technological Development (CNPq), and the Federal University of Amazonas – UFAM.

Keywords: Infant, premature; Intensive care units, neonatal; Pain management; Analgesia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

BOX

Boxe 1. Fortalezas e limitações do estudo.....	19
--	----

QUADROS

Quadro 1: Estratégia PICO para formulação da questão de pesquisa.....	23
Quadro 2: Filtros utilizados nas bases de dados.....	25

TABELAS

Tabela 1. <i>Neonatal Infant Pain Scale</i> – NIPS.....	30
Tabela 2. <i>Premature Infant Pain Profile</i> – PIPP.....	30
Tabela 3. Crying Requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleepless – CRIES.....	32
Tabela 4. Características dos 12 estudos incluídos na revisão sistemática.....	48
Tabela 5. Valores médios dos escores de dor nos grupos dos 12 estudos incluídos.....	50
Tabela 6. Classificação das melhores medidas de controle da dor e estresse em prematuro....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Linha do tempo das etapas da pesquisa.....	25
Figura 2. Fluxograma da estratégia de busca com descritores e operadores booleanos	26
Figura 3. “Douleur Aiguë du Nouveau-né” – DAN.....	31
Figura 4. Contenção Facilitada.....	33
Figura 5. Sucção Não Nutritiva.....	35
Figura 6. Contato pele a pele.....	35
Figura 7. Solução com leite materno.....	36
Figura 8. Estímulo sonoro com música.....	37
Figura 9. Pontos auriculares para Acupuntura Magnética.....	38
Figura 10. Fluxograma de seleção dos estudos.....	47
Figura 11. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta Cochrane.....	52
Figura 12. Avaliação completa do risco de viés pela ferramenta Cochrane apresentada para cada um dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	53
Figura 13. Rede de comparações para diferentes combinações de medidas não farmacológicas no controle da dor e estresse em prematuros críticos em UTIN.....	54
Figura 14. Forest Plot da Metanálise em Rede – Intervenções para a redução da Dor e Estresse em prematuros críticos em UTIN.....	56
Figura 15. Visualização de Evidências Diretas e Indiretas da Metanálise em Rede (<i>Direct Evidence Plot</i>)	57

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ATVV	Estímulo auditório, tátil, visual e vestibular
CRIS	<i>Crying Requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness</i>
DAN	<i>Douleur Aiguë du Nouveau-né</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMTREE	<i>Embase Thesaurus</i>
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IG	Idade Gestacional
IASP	International Association or the study of Pain
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MedLine	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	Medical Subject Headings
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
PA	Pressão Arterial
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PICO	População-Intervenção-Comparação-Desfecho
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRISMA NMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Network Meta-Analyses</i>
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RevMan	<i>Review Manager</i>
RN	Recém-nascido
RoB2	<i>Revised tool for Risk of Bias in randomized trials 2</i>
SNN	Sucção não-nutritiva
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Justificativa.....	18
1.2	Objetivos.....	20
1.2.1	Objetivo geral.....	20
1.2.2	Objetivos específicos.....	20
1.3	Hipótese alternativa (H_a).....	20
2	MÉTODO	21
2.1	Aspectos Éticos.....	22
2.2	Equipe de Pesquisa.....	22
2.3	Protocolo e Registro	22
2.4	Pergunta de Pesquisa	23
2.5	Elegibilidade	23
2.5.1	Critérios de Inclusão	23
2.5.2	Critérios de Exclusão.....	24
2.6	Estratégias de elaboração da pesquisa e busca de informações	24
2.7	Processo de identificação e seleção dos estudos	26
2.8	Gerenciamento dos dados.....	27
2.9	Variáveis de desfecho analisadas	27
2.9.1	Desfecho Primário: Dor e Estresse Neonatal	27
2.9.2	Desfecho Secundário: Ganho de Peso	28
2.9.3	Desfecho Secundário: Estado Comportamental	29
2.10	Instrumentos de avaliação das variáveis de desfechos	29
2.10.1	<i>Neonatal Infant Pain Scale – NIPS</i>	29
2.10.2	<i>Premature Infant Pain Profile – PIPP</i>	30
2.10.3	<i>Douleur Aiguë du Nouveau-né – DAN</i>	31
2.10.4	<i>Crying, Requires Increased Oxygen Administration, Increased Vital Signs, Expression, Sleepless – CRIES</i>	32
2.11	Principais medidas para controle de dor e estresse utilizadas nos estudos	33

2.11.1	Contenção Facilitada	33
2.11.2	Sacarose ou Glicose Oral	34
2.11.3	Sucção Não Nutritiva.....	34
2.11.4	Contato Pele a Pele	34
2.11.5	Saturação Sensorial.....	35
2.11.6	Sabor ou Odor do Leite Materno.....	36
2.11.7	Sons (cardíaco materno ou música).....	36
2.11.8	Acupuntura Magnética.....	37
2.11.9	Fentanil	38
2.11.10	Proparacaína	38
2.12	Risco de viés dos estudos individuais e qualidade metodológica	39
2.13	Qualidade das evidências e força de recomendação.....	39
2.14	Sumário de medidas	40
2.15	Avaliação de inconsistência.....	41
2.16	Dados faltantes (<i>missing data</i>).....	42
2.17	Heterogeneidade.....	42
2.18	Análise estatística.....	43
3	RESULTADOS.....	44
3.1	Estudos selecionados.....	44
3.2	Característica dos estudos incluídos e população de estudo	44
3.3	Síntese dos resultados.....	50
3.4	Análise do risco de viés e qualidade metodológica.....	51
3.5	Análise quantitativa.....	53
3.5.1	Resultados dos estudos individuais	55
3.5.2	Evidências diretas e indiretas	55
3.5.3	Classificação das medidas para controle da dor e estresse em prematuros.....	58
3.5.4	Missing data	59
3.5.5	Análise da certeza da evidência e a força da recomendação	59
4	DISCUSSÃO	60

4.1	Limitações do estudo.....	61
5	CONCLUSÃO.....	63
6	OUTRAS INFORMAÇÕES.....	64
6.1	Fonte de financiamento	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICES.....	72
	APÊNDICE 01	72
	APÊNDICE 02	76
	APÊNDICE 03	77
	APÊNDICE 04	78
	APÊNDICE 05	79
	APÊNDICE 06	87
	APÊNDICE 07	88
	APÊNDICE 08	89
	ANEXOS.....	90
	ANEXO 01.....	90
	ANEXO 02.....	91
	ANEXO 03.....	92
	ANEXO 04.....	93
	ANEXO 05.....	94

1 INTRODUÇÃO

Quinze milhões de recém nascidos (RN) prematuros nascem anualmente no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Cerca de um milhão deles morre em decorrência de complicações da prematuridade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Por isso a prematuridade é considerada um problema de saúde pública mundial e a principal causa de morte de crianças menores do que cinco anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Estes números são ainda maiores em países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Um RN é considerado prematuro quando nasce antes das 37 semanas de gestação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). De acordo com a idade gestacional (IG) ele pode ser classificado ainda como prematuro tardio quando nasce com 34 a 36 semanas de IG; Prematuro moderado (ou moderadamente prematuro) quando nasce com 32 a 33 semanas de IG; Muito prematuro quando nasce com 28 a 31 semanas de IG; e Prematuro extremo quando nasce com IG menor que 28 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; NETTO *et al.*, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Devido a imaturidade fisiológica, muitos prematuros necessitam de monitorização contínua e cuidados especializados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (DUERDEN *et al.*, 2018). Na UTIN, eles são submetidos a muitos procedimentos dolorosos e estressantes (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016; VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015).

A gestão da dor em prematuros é um problema sério. Prematuros sentem dor de maneira mais intensa do que RN termo ou criança (VINALL; GRUNAU, 2014). A imaturidade dos sistemas sensoriais causa desequilíbrio entre os processos excitatórios *versus* inibitórios levando a maior sinalização nociceptiva no sistema nervoso central (DUERDEN *et al.*, 2018). Essa maior sinalização nociceptiva pode desencadear alterações fisiológicas, comportamentais, perda de peso e prejuízos no desenvolvimento motor e cognitivo do prematuro (BARKER; RUTTER, 1995; FIELD, 2017; VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015; WITT *et al.*, 2016). A dor e o estresse também podem causar aumento da frequência respiratória, da frequência cardíaca, da pressão arterial, da taxa metabólica, causar hipoglicemia, diminuição da saturação periférica de oxigênio, e levar a alterações comportamentais, da mímica facial, do choro, e do padrão normal do sono e vigília (FIELD, 2017; WITT *et al.*, 2016). Dor e estresse repetitivos podem prejudicar o cérebro do prematuro aumentando a pressão intracraniana, podem causar dessaturação de oxigênio e gerar radicais livres que podem danificar as membranas neuronais, os tecidos cerebrais e os pulmonares (BELLIENI *et al.*, 2009). Por todas estas razões

monitorizar e controlar a dor e o estresse em prematuros em UTIN tem relevância clínica e passou a ser considerado vital (FIELD, 2017).

O controle da dor e do estresse em prematuros é realizado, quase sempre, de maneira farmacológica, com analgésicos opioides e sedativos benzodiazepínicos. Entretanto estes fármacos podem ter efeitos adversos e aumentar o tempo de permanência do RN na UTIN (PUIA-DUMITRESCU *et al.*, 2021). Um estudo em prematuros demonstrou associação entre o uso prolongado de opioides e benzodiazepínicos e o maior tempo de internação, maior chance de desenvolver enterocolite necrosante e maior chance de desenvolver displasia bronco pulmonar (PUIA-DUMITRESCU *et al.*, 2021). O uso prolongado desses fármacos também estava associado a menores escores cognitivos, motores e de linguagem aos 2 anos de idade corrigida (PUIA-DUMITRESCU *et al.*, 2021). Adicionalmente, a terapia analgésica opioide demonstrou influenciar a apoptose neuronal em prematuros (ATTARIAN *et al.*, 2014), aumentar as demandas do RN para metabolizar opiáceos (KESAVAN, 2015) e causar hiperalgesia induzida por opioides (ANAND *et al.*, 2010).

Os intensivistas tem implementado estratégias de humanização da assistência que incluem medidas para gerenciar a dor e o estresse em prematuros em cuidados intensivos (PILLAI RIDDELL *et al.*, 2015). A abordagem envolve a adoção de medidas socioambientais para identificar, remover ou mitigar estímulos nocivos, estresse potencial e desencadeadores de dor, como o controle da luminosidade e do ruído ambiental, a presença da família, a racionalização da manipulação com agrupamento das medidas invasivas no mesmo horário. Esta abordagem envolve também o controle da dor durante os procedimentos dolorosos repetidos, seja com medidas farmacológicas, seja com medidas não farmacológicas como a utilização do toque terapêutico, do posicionamento funcional, da sucção não nutritiva, da contenção facilitada, do contato pele a pele, entre outras (CARBAJAL *et al.*, 2003; LACINA *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; REBELATO; STUMM, 2019).

De acordo com o *Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine* as medidas não farmacológicas para o controle da dor e estresse diminuem efetivamente as respostas comportamentais agudas à dor em prematuros (AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016). Entretanto, as evidências sobre a eficácia dessas medidas são limitadas e de baixa confiança. Além disso, não está claro qual medida não farmacológica apresenta maior eficácia.

1.1 Justificativa

O manejo da dor em neonatos na UTIN é abaixo do ideal (STEVENS *et al.*, 1997).

Barker e Rutter (1995) relataram que um RN na UTIN pode ser submetido a mais de 300 procedimentos invasivos no período de uma semana e ainda enfatizam que quanto mais prematuro o RN, mais procedimentos podem ser necessários (BARKER; RUTTER, 1995). Pereira *et al.* (2013) identificaram um total de 768 manipulações e 1.341 procedimentos em prematuros durante sua estadia na UTIN (PEREIRA *et al.*, 2013). Em uma revisão sistemática que estudou a epidemiologia da dor e procedimentos realizados em RN em cuidados intensivos, os pesquisadores descobriram que nos primeiros 14 dias de vida os RNs sofreram de 6.832 a 42.413 procedimentos invasivos, com uma média de 7,5 a 17,3 procedimentos dolorosos (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016).

É importante considerar que embora o prematuro nem sempre consiga demonstrar a sua dor, isso não o impede de senti-la e de necessitar de alguma intervenção para o seu alívio. Dor e estresse em prematuro pode causar alterações fisiológicas, comportamentais e alterações do desenvolvimento neuromotor e cognitivo (BARKER; RUTTER, 1995; CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016; FIELD, 2017; VINALL; GRUNAU, 2014). Portanto, é crucial monitorar e controlar a dor em prematuro em cuidados intensivos em UTIN.

O controle da dor e estresse em prematuros em UTIN é, na maioria das vezes, realizado por meio de medidas farmacológicas com analgésicos e sedativos. Contudo, estes fármacos podem piorar o desfecho clínico destes prematuros e causar complicações que podem superar o tempo de permanência na UTIN. Além disso, evidências sugerem que intervenções farmacológicas para prevenir a dor neonatal antes de procedimentos invasivos raramente são realizadas (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016).

O uso de medidas não farmacológicas para controlar ou ajudar a controlar a dor e o estresse em prematuros tem crescido nas UTIN. Contudo, existem várias medidas sem existir uma síntese de evidências científicas de boa qualidade que as tenha comparado. Utilizar uma medida de controle de dor e estresse que não tem eficácia é tão danoso quanto não controlar a dor e o estresse dos prematuros. Desta forma, diante das lacunas da literatura científica, torna-se relevante identificar quais medidas não farmacológicas são mais eficazes e podem substituir ou ser utilizadas como adjuvantes aos sedativos e analgésicos em prematuros em cuidados intensivos em UTIN.

Para comparar a eficácia de medidas diferentes foi necessário realizar esta meta-análise em rede. A meta-análise em rede tem como objetivo comparar os benefícios e danos de

múltiplos tratamentos por meio de comparações diretas e indiretas de todos os tratamentos disponíveis em um único modelo e, permitindo relatar os benefícios de múltiplos tratamentos, comparando-os por meio de evidências diretas e indiretas resultando em um ranking de melhor efeito.

Portanto, baseado no acrônimo **FINER** este estudo é: **Factível**, tratando-se de uma revisão sistemática, estudo de baixo custo e alto nível de evidência; **Interessante** e **Novo**, pois pretende preencher a lacuna existente na literatura científica e contribuir com conhecimento novo sobre um problema comum na UTIN; **Ético**, pois se propõe a estudar uma questão de pesquisa relevante sobre práticas em uso por meio de um tipo de estudo que não apresenta a necessidade de expor os prematuros a pesquisa experimental; e, **Relevante** para provedores e profissionais da saúde. Controlar a dor e estresse em prematuros em UTIN é um tema atual e de importância clínica. Identificar medidas não farmacológicas eficazes para controlar a dor e o estresse em prematuros em UTIN pode acrescentar opções terapêuticas custo-efetivas e nortear a tomada de decisão baseada em evidência científica.

O box 1 apresenta as fortalezas e limitações do estudo.

Boxe 1. Fortalezas e limitações do estudo

Fortalezas

- ▶ Analisar medidas de controle de dor e estresse em prematuros críticos é de interesse de provedores e profissionais da saúde, especialmente medidas não farmacológicas, que podem ser custo-efetivas e seguras.
- ▶ Este estudo adotou uma rigorosa e sistemática metodologia de busca e avaliação dos estudos incluídos.
- ▶ Por meio da meta-análise em rede foi possível comparar o tamanho de efeito de várias medidas não farmacológicas para controlar a dor e estresse em prematuros em UTIN e estabelecer aquelas com melhor eficácia.

Limitações

- ▶ Nem todas as medidas não-farmacológicas para o controle da dor e estresse em prematuros foram incluídas nesta revisão.
- ▶ Não foi realizada análise de subgrupos avaliando se a idade gestacional ou as condições de saúde poderiam alterar os resultados.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Estabelecer quais medidas não farmacológicas são mais eficazes no controle da dor e do estresse em prematuros em UTIN.

1.2.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar evidências e principais achados das medidas não farmacológicas no controle da dor e estresse em prematuros em UTIN;
- ✓ Estabelecer recomendações para o uso de medidas não farmacológicas mais eficazes no controle de dor e estresse em prematuros em UTIN.

1.3 Hipótese alternativa (H_a)

A hipótese desse estudo é que as medidas não farmacológicas podem ser eficazes no controle da dor e estresse em prematuros críticos, e que algumas medidas são mais eficazes que as outras.

2 MÉTODO

Esta revisão sistemática e meta-análise em rede seguiu as recomendações metodológicas do *Cochrane Collaboration Handbook* (HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, 2022) e é relatada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews involving a Network Meta-Analysis* (PRISMA NMA) (HUTTON *et al.*, 2015). O fluxograma do método PRISMA (PAGE *et al.*, 2021) foi utilizado para apresentar o quantitativo dos estudos identificados nas buscas (Anexo 01).

Nesta revisão foi realizada análise qualitativa e meta-análise em rede.

A meta-análise em rede é um tipo ampliado de meta-análise (*network meta-analysis*). Ela também pode ser denominada meta-análise indireta, meta-análise de comparações mistas de tratamentos ou meta-análise de comparações múltiplas (TONIN *et al.*, 2017).

A meta-análise simples é uma técnica estatística que permite a síntese quantitativa de estudos similares de uma revisão sistemática (ROEVER; BIONDI-ZOCCAI, 2016). Esta abordagem convencional é útil, mas é limitada a comparação de duas ou mais intervenções ao mesmo tempo. Na ausência de ensaios clínicos randomizados que avaliam diretamente duas ou mais intervenções, como é o caso deste estudo, estas intervenções podem ser comparadas indiretamente se elas tiverem sido comparadas com uma mesma intervenção nos estudos (formando um "laço" de evidências) (TONIN *et al.*, 2017). A meta-análise em rede permite também combinar evidências diretas (disponíveis na literatura) com indiretas (estimadas matematicamente) a partir de um comparador comum (TONIN *et al.*, 2017).

A aplicação da meta-análise para comparações indiretas e mistas é utilizada na determinação de quanto um tratamento é melhor do que o outro, mesmo que não existam estudos que comparem diretamente os tratamentos se eles tiverem sido comparados com a mesma intervenção (BIONDI-ZOCCAI, 2014). Ademais, por meio dessa ferramenta estatística é possível elencar todas as intervenções em posições (ranqueamento ou *ranking order*), prevendo qual delas apresenta o maior benefício para um determinado cenário. Para permitir comparações dos efeitos do tratamento em todas as intervenções na meta-análise em rede, a base de evidências utilizada para a meta-análise deve corresponder a uma rede conectada, ou seja, qualquer dos tratamentos podem ser comparados diretamente (cabeça a cabeça) ou indiretamente, através de (um ou mais) referentes intermediários comuns (ROUSE; CHAIMANI; LI, 2017).

Neste estudo realizamos meta-análise em rede ampliando os princípios da meta-análise para a avaliação de múltiplos tratamentos em uma única análise, combinando evidência direta

e indireta. Os resultados foram apresentados por meio de representação gráfica demonstrando como cada intervenção foi conectada às outras através de comparações diretas. Cada linha, ou borda, representa uma comparação direta entre dois nós de intervenção. A largura das setas e o tamanho dos pontos demonstram a quantidade de informações disponíveis, por exemplo, número de testes, número de participantes ou precisão.

2.1 Aspectos Éticos

Para revisões sistemáticas não é necessário a análise e aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo os seres humanos. Os pesquisadores relatam não apresentarem conflitos de interesse na realização deste estudo.

2.2 Equipe de Pesquisa

Para a realização desta meta-análise em rede foram incluídos pesquisadores da área da saúde: fisioterapeutas, nutricionista e médico, sendo dois mestrandos da Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCIS, uma egressa do mesmo programa, dois professores pesquisadores da referida universidade, e uma mestrandia da Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências – UNIFESP.

2.3 Protocolo e Registro

O protocolo da pesquisa foi registrado no registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42020196891, link: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=196891 a fim de evitar duplicações de esforços e para aumentar a transparência durante a revisão (Anexo 02), e publicado na revista *Principles and Practices of Clinical Research* (PPCR), da Harvard T.H. Chan. School of Public Health, da Universidade de Harvard, Link: <https://journal.ppcr.org/index.php/ppcrjournal/article/view/158> (Anexo 3).

2.4 Pergunta de Pesquisa

A pergunta norteadora do estudo foi: *Quais medidas não farmacológicas são mais eficazes no controle da dor e estresse em prematuros em UTIN?*

A pergunta da revisão sistemática e a escolha dos artigos foram baseadas nos componentes do acrônimo PICOS (*População, Intervenção, Comparador, Outcome, Study design*), conforme o quadro 1.

Quadro 1: Estratégia PICOS (*População, Intervenção, Comparador, Outcome, Study design*) para formulação da questão de pesquisa

POPULAÇÃO	Prematuros em UTIN
INTERVENÇÃO	Medidas não farmacológicas para controle de dor e estresse
COMPARADOR	Sedo analgésicos, nenhuma intervenção ou rotina padrão da UTIN
DESEFECHO	Diminuição da dor e estresse, ganho de peso ou melhora dos parâmetros comportamentais (mímica facial, choro e padrão de sono e vigília)
DESENHO DO ESTUDO	Ensaio clínico randomizado

Fonte: autor, 2022.

2.5 Elegibilidade

2.5.1 Critérios de Inclusão

- ✓ Ensaio clínico randomizado que estudaram prematuros em UTIN;
- ✓ Publicação nos idiomas inglês, português e espanhol;
- ✓ Estudos que avaliaram o uso de medidas não farmacológicas para o controle da dor e do estresse em prematuros em UTIN por meio de escalas específicas;
- ✓ Estudos que compararam o uso de medidas não farmacológicas com sedo analgésicos, nenhuma intervenção ou rotina padrão de uma UTIN;
- ✓ Estudos com medidas não farmacológicas combinadas;

- ✓ Estudos com medidas não-farmacológicas comparadas entre si;
- ✓ Estudos cujas medidas de desfechos analisadas pelas escalas específicas foram diminuição da dor e do estresse e/ou ganho de peso, diminuição da necessidade de analgésicos e sedativos, e melhora dos parâmetros comportamentais (mímica facial, choro e padrão de sono e vigília).

2.5.2 Critérios de Exclusão

- ✓ Estudos realizados em animais;
- ✓ Estudos sem grupo de controle;
- ✓ Estudos que utilizaram medidas não farmacológicas associadas a medidas farmacológicas;
- ✓ Estudos que não avaliaram os desfechos antes, durante ou após o procedimento doloroso.
- ✓ Opiniões de especialistas, literatura cinzenta, artigos incompletos, resumos, artigos de revisão, editoriais, livros, trabalhos de conclusões de cursos, dissertações, teses, anais de eventos científicos e trabalhos não disponíveis online.

2.6 Estratégias de elaboração da pesquisa e busca de informações

A linha do tempo das etapas completas da pesquisa está apresentada na Figura 1.

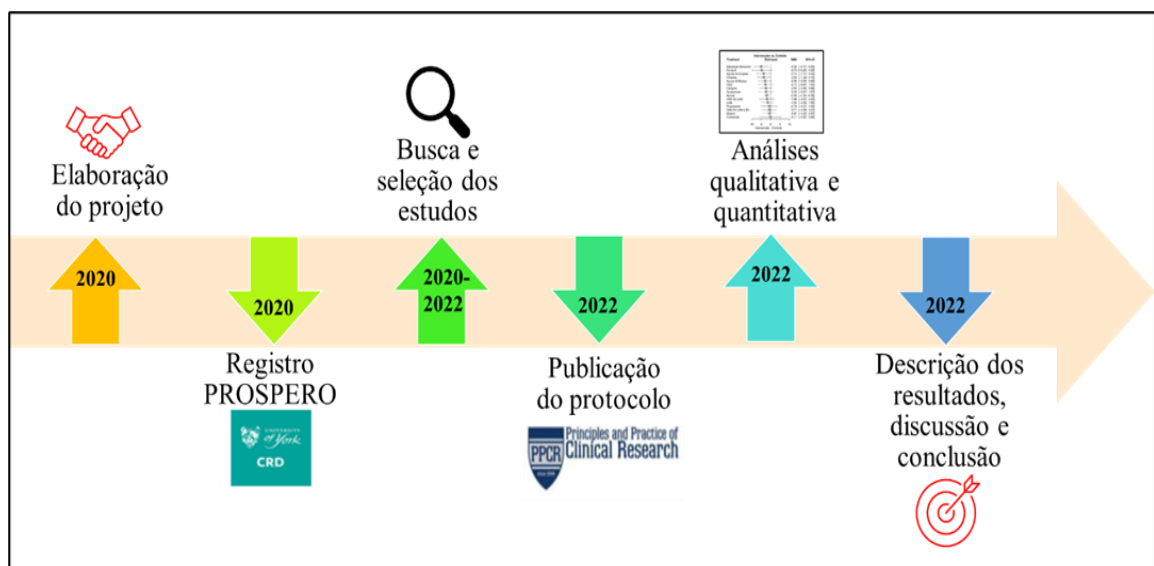
A pesquisa foi realizada por meio de busca eletrônica nas bases de dados MedLine via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Excerpta Medica dataBASE (Embase), Cochrane Library e Physiotherapy Evidence Database (PEDro), utilizando estratégias de busca de alta sensibilidade. Foram utilizados descritores e seus correlatos do *Medical Subject Heading* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS): *Infant, Premature; Pain Management; Therapeutic Touch; Facilitated Tucking; Sucking Behavior; Kangaroo-Mother Care Method; Analgesics; Hypnotic and sedatives; Pain; Psychological Distress; Body Weight; Facial Expression; Crying; Sleep; Wakefulness*; combinados entre si por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme demonstrado na Figura 2.

A busca foi realizada entre 23 de abril de 2020 a 11 de julho de 2022. A estratégia de busca completa encontra-se no Apêndice 01.

Durante a busca, foram utilizados os seguintes filtros: idioma (inglês, português e espanhol), desenho metodológico (ensaios clínicos randomizados) e tipo de estudo (apenas estudos em humanos). O Quadro 2 indica os filtros utilizados em cada base de dados.

Todas as informações necessárias para a pesquisa foram encontradas nos estudos, não havendo necessidade de contactar os autores para dados adicionais.

Figura 1. Linha do tempo das etapas da pesquisa



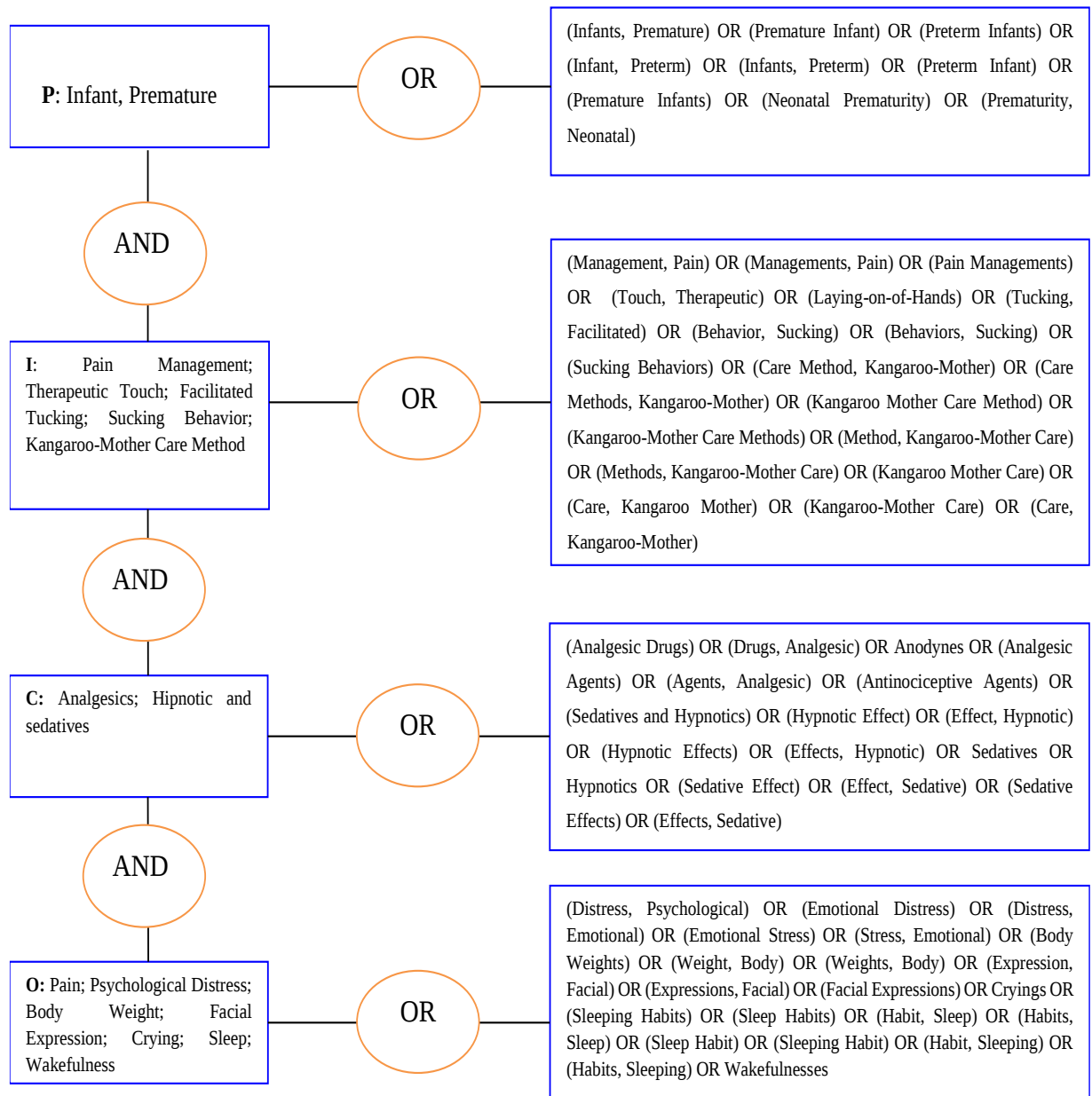
Fonte: autor, 2022.

Quadro 2. Filtros utilizados nas bases de dados

Filtros	PubMed	Lilacs	Embase	Cochrane	PEDro
Idioma (inglês, português e espanhol)	x	x	x	-	-
Desenho metodológico (ensaio clínico randomizado)	-	x	x	x	x
Tipo de estudo (humanos)	x	x	x	-	-

Fonte: autor, 2022.

Figura 2. Fluxograma da estratégia de busca com descritores e operadores booleanos



Fonte: autor, 2022.

2.7 Processo de identificação e seleção dos estudos

A identificação, seleção e análise dos estudos foi segmentada em fases, realizadas por dois revisores independentemente e se houvesse discordância, um terceiro revisor era consultado.

Fase 1 – Identificação: foi realizada busca nas bases de dados utilizando os descritores e os filtros.

Fase 2 – Seleção: consistiu em leitura dos títulos e resumos que deveriam conter o desenho do estudo e as questões principais. Caso houvesse alguma dúvida, o artigo era lido na íntegra.

Fase 3 – Elegibilidade: foi realizada leitura dos estudos na íntegra para seleção baseada nos critérios de elegibilidade.

Características relevantes de cada artigo foram extraídas: autor/ano, país do estudo, idade gestacional (semanas), número amostral, objetivo do estudo, intervenção, tempo de implementação da medida, variáveis analisadas, instrumento de avaliação, desfecho principal, desfecho secundário e resultado do estudo. Estas características foram descritas em um formulário (Apêndice 02), bem como os motivos de exclusão dos estudos não elegíveis também foram apresentados em formulário (Apêndice 03).

Fase 4 – Inclusão: consistiu na seleção final dos estudos incluídos em síntese qualitativa e síntese quantitativa.

2.8 Gerenciamento dos dados

O *software Rayyan QCRI* do Instituto de Pesquisa em Computação do Catar para Análise de Dados (OUZZANI *et al.*, 2016), foi utilizado para o gerenciamento dos dados selecionados, remoção da duplicatas e seleção a partir da leitura de títulos e resumos.

Para a realização da meta-análise em rede foi utilizado o *software R Studio* 4.1.1. através do comando *R dmetar* (RSTUDIO, 2020).

Para o gerenciamento das referências bibliográficas foi utilizado o *software* Mendeley Desktop, na versão 1.19.8 (GLYPH, 2020).

2.9 Variáveis de desfecho analisadas

2.9.1 Desfecho Primário: Dor e Estresse Neonatal

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor pode ser definida como uma experiência emocional e sensorial desagradável, associada a um dano

tecidual real ou potencial (IAPS, 2017). Por sua relevância clínica, recentemente, a avaliação da dor foi considerada como um dos sinais vitais nas UTINs (FIELD, 2017; IAPS, 2017).

Ainda não existe uma escala padrão ouro para avaliar a dor ou um biomarcador confiável. Contudo, para alguns autores, o uso das escalas multidimensionais para avaliar a dor e o estresse em RN é mais adequado, uma vez que elas avaliam respostas comportamentais associadas às respostas fisiológicas e, possuem uma abordagem mais completa em virtude do relato de dor não poder ser manifestado nessa população (FIELD, 2017; WITT *et al.*, 2016).

O estresse é uma resposta do organismo desencadeado por diversas situações que sobrecarreguem os mecanismos seletivos de resposta da homeostase (CASTRAL *et al.*, 2011; DAY, 2005). Alguns autores relatam que a reação intensa dos RN ao estresse é prejudicial a vários sistemas fisiológicos, funcionais e estruturais a curto e longo prazo (CABRAL *et al.*, 2013; REBELATO; STUMM, 2019). Maior exposição ao estresse relacionado a dor neonatal tem sido associada a maiores níveis de hormônio do estresse e outras alterações no RN (REBELATO; STUMM, 2019). Alguns estudos avaliam o estresse neonatal por meio da concentração salivar de cortisol, sendo este considerado um método não invasivo e preciso para indicar o estresse neonatal (CASTRAL *et al.*, 2011; REBELATO; STUMM, 2019).

2.9.2 Desfecho Secundário: Ganho de Peso

A prematuridade está associada a alta taxa de mortalidade infantil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). O peso está associado ao prognóstico dos prematuros (AHMED; SANDS, 2010; HORBAR *et al.*, 2012). RN prematuros com peso mais alto ao nascer tem menor taxa de mortalidade (AHMED; SANDS, 2010; HORBAR *et al.*, 2012). O ganho diário de peso em prematuros está associado a menores taxas de readmissão hospitalar, paralisia cerebral e déficits no desenvolvimento neurológico (EHRENKRANZ *et al.*, 2006).

Para promover o ganho de peso em prematuros e reduzir o estresse vários métodos de baixa tecnologia e baixo custo tem sido introduzidos nas UTINs (BALEY, 2015). Um exemplo é a posição canguru, também utilizada como medida não-farmacológica para reduzir a dor e o estresse em RN (BALEY, 2015). Apesar de essa ser uma prática comum, existem poucos estudos de que demonstraram associação entre as medidas de controle da dor e estresse em prematuros e o ganho de peso. Por esse motivo, essa variável foi incluída como desfecho secundário.

2.9.3 Desfecho Secundário: Estado Comportamental

O estado comportamental do prematuro é analisado por meio do padrão de sono e vigília, presença de choro e expressão facial (CASAVANT *et al.*, 2017). Em um ambiente de UTIN, o prematuro é exposto a vários estímulos sonoros e dolorosos, esses estímulos podem gerar privação de sono, o que leva à fadiga, agitação, choro e irritabilidade, com um possível aumento da pressão intracraniana (CASAVANT *et al.*, 2017). Sono e vigília em RN, especialmente em bebês prematuros, são processos fundamentais para um desenvolvimento adequado e caracterizam os principais estados comportamentais durante o período neonatal (LACINA *et al.*, 2015). Durante o sono ocorre a maturação do cérebro, bem como das estruturas do hipocampo, mesencéfalo e tronco cerebral. O sono também está relacionado ao desenvolvimento motor, capacidade de interação e estresse-resposta dos bebês prematuros (ALLEN, 2012). Por esses motivos o estado comportamental foi incluído como desfecho secundário nessa revisão sistemática.

2.10 Instrumentos de avaliação das variáveis de desfechos

Durante procedimentos dolorosos ou estressantes, prematuros reagem por meio de comportamentos específicos e movimentos corporais, que podem ser avaliados por meio de escalas (HOLSTI *et al.*, 2005). Para esta meta-análise, incluímos estudos que utilizaram escalas específicas para avaliar a dor e o estresse nos prematuros.

2.10.1 Neonatal Infant Pain Scale – NIPS

A NIPS é uma escala multidimensional que quantifica o nível de dor e estresse em RN. Trata-se de uma escala de 0-7 pontos, baseada em um indicador fisiológico, frequência respiratória (FR) e cinco comportamentais: expressão facial, choro, movimentos dos membros superiores e inferiores e a condição de sono/vigília, conforme demonstrado na Tabela 1. Pontuações maiores ou iguais a quatro são consideradas dor (DUERDEN *et al.*, 2018; VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015; WITT *et al.*, 2016).

Tabela 1. *Neonatal Infant Pain Scale – NIPS*

Indicador	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Respiração	Regular	Diferente da basal	-
Braços	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
Pernas	Relaxadas	Fletidas/estendidas	-
Estado de alerta	Dormindo e/ou calmo	Agitado e/ou irritado	-

Fonte: Da Silva, 2010.

2.10.2 *Premature Infant Pain Profile – PIPP*

A PIPP, assim como a NIPS, é uma escala multidimensional, no entanto mais complexa. Ela é composta de sete itens que incluem a idade gestacional, estado de alerta, frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio, testa franzida, olhos espremidos e sulco nasolabial. A escala vai de 0 a 21. Escores acima de 6 mostram dor leve e acima de 12 apontam a presença de dor moderada ou intensa (PEREIRA DA SILVA; JUSTO DA SILVA, 2010; VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015; WITT *et al.*, 2016), conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. *Premature Infant Pain Profile – PIPP*

Indicadores		0 ponto	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Observe o RN por 15s	IG (semanas)	≥ 36 Ativos Acordado	32-35 + 6 dias Quieto Acordado	28-31 + 6 dias Ativo Sono	≤ 28 Quieto Sonos
Anotar FC/SatO ₂ basais	Estado comportamental	Olhos abertos Movimentos faciais +	Olhos abertos Sem mímica facial	Olhos fechados Movimentos faciais +	Olhos fechados Sem mímica facial
Observar o RN por 30s	FC máxima	↑ 0-4 bpm	↑ 5-14bpm	↑ 15-24 bpm	↑ ≥ 25 bpm
	SatO ₂ mínima	↓ 0-2,4%	↓ 2,5-4,9%	↓ 5-7,4%	↓ ≥ 7,5%
	Sobrancelhas salientes	Ausente	Mínimo	Moderado	Máximo
	Olhos espremidos	Ausente	Mínimo	Moderado	Máximo
	Sulco nasolabial	Ausente	Mínimo	Moderado	Máximo

Fonte: Da Silva, 2010. Legenda: IG: idade gestacional; >: maior; <: menor; FC: frequência cardíaca; SatO₂: saturação de oxigênio; bpm: batimentos por minuto; s: segundos; T: tempo; +: positivo ou presente.

2.10.3 Douleur Aiguë du Nouveau-né – DAN

A *Douleur Aiguë du Nouveau-né* (DAN, sigla em francês para dor aguda de recém-nascido), é uma escala de dor aguda validada, com uma pontuação classificada antes do procedimento (T-15s), durante o procedimento (T0) e após o procedimento (T + 3 min), conforme demonstrado na Figura 3.

O escore da escala de dor varia de 0 a 10 e avalia três indicadores de dor neonatal. O primeiro indicador, expressão facial da dor física é avaliado em uma escala de 5 pontos, e os outros dois indicadores, movimentos dos membros e expressão vocal da dor, são avaliados em uma escala de 4 pontos. Pontuação entre 2 e 4: dor fraca. Pontuação entre 5 e 7: dor moderada; Pontuação entre 8 e 10: dor intensa (CARBAJAL *et al.*, 2003; WITT *et al.*, 2016).

Figura 3. *Douleur Aiguë du Nouveau-né* – DAN

	Score
Facial expressions	
Calm	0
Snivels and alternates gentle eye opening and closing	1
Intensity of eye squeeze, brow bulge, nasolabial furrow:	
Mild, intermittent with return to calm*	2
Moderate†	3
Very pronounced, continuous‡	4
Limb movements	
Calm or gentle movements	0
Intensity of pedalling, toes spread, legs tensed and pulled up, agitation of arms, withdrawal reaction:	
Mild, intermittent with return to calm*	1
Moderate†	2
Very pronounced, continuous‡	3
Vocal expression	
No complaints	0
Moans briefly (for intubated child, looks anxious or uneasy)	1
Intermittent crying (for intubated child, expression of intermittent crying)	2
Longlasting crying, continuous howl (for intubated child, expression of continuous crying)	3
*Present during <1/3 of observation periods.	
†Present during 1/3 to 2/3 of observation periods.	
‡Present during >2/3 of observation periods.	

Fonte: CARBAJAL *et al.*, 2003.

2.10.4 *Crying, Requires Increased Oxygen Administration, Increased Vital Signs, Expression, Sleepless* – CRIES

O CRIES Score (C - chorar; R - requer maior administração de oxigênio, acima de 90%; I - sinais vitais aumentados; E - expressão; S - insônia), é um método neonatal para mensuração da dor pós-operatória (TABELA 3). Utiliza uma escala de 10 pontos semelhante ao escore APGAR e foi desenvolvido como um acrônimo para facilitar a lembrança para o uso clínico. As pontuações mínima e máxima para o CRIES são 0 e 10, respectivamente. Uma pontuação igual ou inferior a 5 indica ausência de dor; uma pontuação maior que 5 indica que o procedimento foi doloroso (BILDNER; KRECHEL, 1995; WITT *et al.*, 2016)

Tabela 3. *Crying, requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness* – CRIES

	0	1	2
Crying	No	High pitched or visibly crying	Inconsolable or difficult to soothe
Oxygen requirement	None At baseline O ₂ Breathing comfortably	< 30% ↑ <20% Change in breathing pattern	>30% ↑ >20% Significant change in breathing pattern
Vital signs	HR &/or BP WNL for age or at baseline No apnea or bradycardia or at baseline	HR &/or BP ↑ <20% of baseline In ↑ frequency of apnea & bradycardia	HR &/or BP ↑ >20% of baseline ↑ In frequency and severity of apnea & bradycardia
Expression	None/facial muscles Relaxed	Grimace, min-mod brow bulge, eye squeeze, nasolabial furrow	Grimace/grunt, mod-max row bulge eye squeeze, nasolabial furrow
Resting	Sleeping most of time	Wakes at frequent Intervals-fussy	Constantly awake (even when not disturbed)
Signaling distress	Relaxed	Arms/legs flexed or extended, “time-out signals”	Flailing, arching

Fonte: Bildner, 1995. Legenda: HR-heart rate; BP-blood pressure.

2.11 Principais medidas para controle de dor e estresse utilizadas nos estudos

Uma ampla variedade de intervenções farmacológicas e não farmacológicas está disponível para o manejo da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN. Serão descritas a seguir as mais citadas nos estudos incluídos.

2.11.1 Contenção Facilitada

A contenção facilitada é utilizada desde a década de 1990. Ela é uma das medidas que integram o Manual de Atenção humanizada ao RN de baixo peso (Contato pele a pele), que objetiva promover a humanização do atendimento perinatal no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Ela consiste na contenção delicada dos membros do RN junto ao tronco, associada a flexão das extremidades inferiores e alinhamento dos membros superiores flexionados na linha mediana, posicionando a mão perto da boca (HATFIELD *et al.*, 2019; HILL *et al.*, 2005), conforme demonstrado na Figura 4.

Frequentemente, a contenção facilitada é realizada com o enrolamento em manta ou ninho. Evidências demonstraram que a contenção facilitada pode ser benéfica para o prematuro, atenuando a resposta a procedimentos dolorosos (HATFIELD *et al.*, 2019).

Figura 4: Contenção Facilitada



Fonte: acervos dos autores. Nota: autorizada pelos familiares.

2.11.2 Sacarose ou Glicose Oral

A administração de sacarose com ou sem sucção não nutritiva tem sido a mais frequente intervenção não farmacológica estudada para o alívio da dor procedimental em neonatos (STEVENSON *et al.*, 1997). Ela consiste na administração de soluções adocicadas diretamente sobre a língua do RN cerca de 2 minutos antes da realização de procedimentos dolorosos. Isso causa a liberação de opioides endógenos que possuem propriedades analgésicas intrínsecas, bloqueando as vias da dor (CIGNACCO *et al.*, 2012; PERROTEAU *et al.*, 2018; STEVENSON *et al.*, 1997; YIN *et al.*, 2015). Acredita-se que os efeitos da sacarose e da sucção não nutritiva sejam mediados por sistemas opióides endógenos e não opióides, mas os mecanismos subjacentes podem diferir. Esses mecanismos podem ser aditivos ou sinérgicos, mas provavelmente dependem do funcionamento normal dos mecanismos centrais (STEVENSON *et al.*, 1997).

2.11.3 Sucção Não Nutritiva

A sucção não nutritiva (SNN) consiste no bebê sugando uma chupeta sem ser alimentado com leite materno ou Fórmula (FOSTER; PSAILA; PATTERSON, 2016; PERROTEAU *et al.*, 2018; YIN *et al.*, 2015) (FIGURA 5). A SNN possivelmente alivia a dor de prematuros pela facilitação do seu comportamento de sucção, que modula a nocicepção por estimulação oro tátil de vias que liberam opioides endógenos (NAUGHTON, 2013).

2.11.4 Contato Pele a Pele

O contato pele a pele (anteriormente chamado de método mãe-canguru) envolve bebês sendo carregados, geralmente pela mãe, com contato pele a pele para se aquecer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021) (FIGURA 6). Seus principais recursos são: contato pele a pele precoce, contínuo e prolongado entre a mãe e o bebê e amamentação exclusiva. É considerado um método suave e eficaz que evita a agitação rotineiramente experimentada em uma UTIN movimentada com prematuros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Ele facilita a amamentação, fornece controle térmico e supervisão materna constante para o bebê.

Figura 5. Sucção Não Nutritiva



Fonte: <https://www.maesmundoafora.com/gravidez-e-puerperio/a-vida-com-bebe-prematuro-no-hospital/> (ARRUDA, 2021)

Figura 6. Contato pele a pele



Fonte: acervo dos autores. Nota: autorização dos familiares.

2.11.5 Saturação Sensorial

A saturação sensorial é um procedimento analgésico não farmacológico utilizado para prevenir a dor em RNs que apresentam dor aguda durante um procedimento doloroso

(BELLIENI; BAGNOLI; BUONOCORE, 2003). Ele combina diferentes tipos de estímulos que não precisam, necessariamente, ser oferecidos ao mesmo tempo (ZERAATI *et al.*, 2018). Consiste na intervenção "3T": saborear (*taste*), tocar (*touch*) e falar (*talk*) (BELLIENI; BAGNOLI; BUONOCORE, 2003).

2.11.6 Sabor ou Odor do Leite Materno

O leite materno é utilizado como uma alternativa para as intervenções com soluções doces (FIGURA 7). Tem como benefício ser natural e seguro (BLASS, 1997). Seu mecanismo de alívio de dor inclui o sabor doce (BLASS, 1997), o odor (NESHAT *et al.*, 2016) e alto nível de triptofano, um aminoácido precursor da melatonina que pode aumentar a secreção do opioide endógeno beta endorfina (BARRETT; KENT; VOUDOURIS, 2000).

Figura 7. Solução com leite materno



Fonte: TVI Notícias, 2018 (NOTÍCIAS, 2018)

2.11.7 Sons (cardíaco materno ou música)

Os estímulos auditivos como sons intestinais estruturados, rítmicos, cardiovasculares e padronizados, ocorrem no ambiente intrauterino e são definidos como os sons padronizados da música placentária (WACHMAN; LAHAV, 2011). Durante o período intrauterino, os fetos ouvem principalmente os sons cardíacos da mãe, então os bebês lembram-se de seu ambiente seguro quando ouvem esses sons o que causa sensação de alívio (WACHMAN; LAHAV, 2011). Vozes dos pais e sons intencionais, como música, também são usados na UTIN para

reduzir o estresse, equilibrar a FC e a FC, alimentação, recuperação de cirurgias dolorosas, acelerar o crescimento e reduzir o tempo de internação (LOEWY *et al.*, 2013), representados na Figura 8.

2.11.8 Acupuntura Magnética

A acupuntura tem vários métodos de aplicabilidade como o agulhamento, correntes elétricas, laser e pressão. Todos tem como objetivo modular a atividade das principais estruturas nociceptivas, dos opioides endógenos e das secreções de neurotransmissores parassimpáticos e, assim, regular complexas interações neurológicas, endócrinas e imunológicas (LIN; CHEN, 2008).

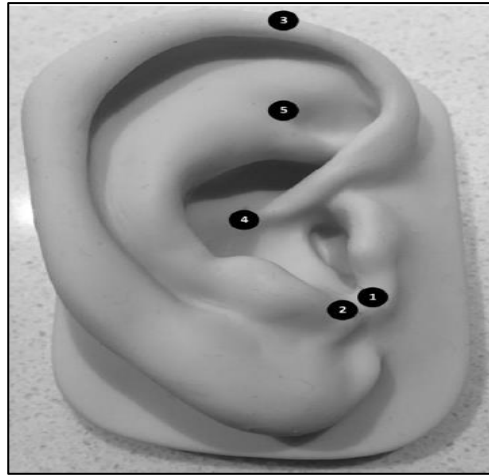
A acupuntura magnética (AM) é administrada nos mesmos locais da acupuntura tradicional (FIGURA 9). Os campos magnéticos estáticos resultantes da colocação contínua de ímãs de AM induzem analgesia, causando bloqueios de neurônios sensoriais, alterações no fluxo sanguíneo local e remodelamento microvascular local (MCKAY; PRATO; THOMAS, 2007).

Figura 8. Estímulo sonoro com música em prematuro na UTIN



Fonte: Divulgação/Projeto/CCS, 2020 (ZANARDI, 2020)

Figura 9. Pontos Auriculares para Acupuntura Magnética



Fonte: Chen et al., 2017

2.11.9 Fentanil

A medida farmacológica mais utilizada em uma UTIN é o fentanil ou fentanila. Trata-se de um opioide que fornece analgesia mais rápida do que a morfina e é utilizado para aliviar a dor durante a intubação traqueal, inserção de dreno torácico, incisão, drenagem e dor pós-operatória (CLARK *et al.*, 2013; WITT *et al.*, 2016). Apresenta ação rápida, curta duração e elevada potência (100 vezes maior do que a da morfina) (CLARK *et al.*, 2013; WITT *et al.*, 2016). É ideal para RN porque tem pouco efeito na hemodinâmica, incluindo menos hipotensão e apresenta menos distúrbios na motilidade gastrointestinal e retenção urinária quando comparado a morfina (ANAND *et al.*, 2010; WITT *et al.*, 2016). No entanto, bradicardia e rigidez da parede torácica são efeitos colaterais bem conhecidos (ANAND *et al.*, 2010).

2.11.10 Proparacaína

A proparacaína é um anestésico local que faz parte da família de anestésicos do éter. Ela causa bloqueio das sensações e da atividade motora quando usada em concentrações mais elevadas (CLARK *et al.*, 2013). Preparações oftálmicas instiladas com essa droga causam anestesia local segundos após a aplicação, bloqueando a condução nervosa dos impulsos sensoriais da periferia para o sistema nervoso central (CLARK *et al.*, 2013; SWAMINATHAN *et al.*, 2015). A anestesia local ocorre quando a propagação do potencial de ação é bloqueada e a sensação não pode ser transmitida da fonte de estímulo para o cérebro (CLARK *et al.*, 2013).

São comumente fornecidas por oftalmologistas e médicos de emergência durante avaliação e procedimento ocular (SWAMINATHAN *et al.*, 2015).

2.12 Risco de viés dos estudos individuais e qualidade metodológica

Dois revisores de maneira independente analisaram risco de viés dos estudos individuais com a ferramenta *Revised tool for Risk of Bias in randomized trials* (RoB 2.0) (HIGGINS JPT *et al.*, 2022; STERNE *et al.*, 2019) (Anexo 04) por meio do software RevMan versão 5.4.1 da colaboração Cochrane (DEEKS; HIGGINS, 2020).

A ferramenta pretende ser de natureza razoavelmente factual, mas alguns pontos podem exigir certo grau de julgamento. As opções de resposta são: Sim; provavelmente sim; provavelmente não; não; sem informação. Assim que as perguntas de sinalização foram respondidas, a próxima etapa foi chegar a um julgamento de risco de viés e atribuir um dos três níveis a cada domínio: Baixo risco de viés; algumas preocupações; ou Alto risco de viés (HIGGINS JPT *et al.*, 2022; STERNE *et al.*, 2019).

2.13 Qualidade das evidências e força de recomendação

Foi utilizada a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que fornece informação clara e concisa tanto sobre a qualidade da evidência, quanto sobre a força da recomendação (Anexo 05) (GUYATT *et al.*, 2008).

A qualidade da evidência se refere ao grau de confiança que se pode ter em um determinado resultado (estimativa de efeito) (GUYATT *et al.*, 2008). De acordo com o método, as evidências podem ser classificadas em:

- ✓ Alta confiança – Quando há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.
- ✓ Moderada confiança - Quando há confiança moderada no efeito estimado.
- ✓ Baixa confiança - Quando a confiança no efeito é limitada.
- ✓ Muito baixa confiança - Quando a confiança na estimativa de efeito é muito limitada.

A força de uma recomendação reflete até que ponto os efeitos desejáveis de uma intervenção superam os efeitos indesejáveis, ou vice-versa, em toda a gama de pacientes para

os quais a recomendação se destina. A força da recomendação pode ser classificada como (GUYATT *et al.*, 2008):

- Forte recomendação – os efeitos desejáveis superam seus efeitos indesejáveis (forte recomendação a favor da intervenção) ou os efeitos indesejáveis superam seus efeitos desejáveis (forte recomendação contra a intervenção).
- Fraca recomendação – os efeitos desejáveis provavelmente superam os efeitos indesejáveis (recomendação fraca a favor da intervenção) ou os efeitos indesejáveis provavelmente superam os efeitos desejáveis (recomendação fraca contra uma intervenção).

2.14 Sumário de medidas

Foi construída uma rede para o desfecho primário de controle da dor e estresse em prematuro em UTIN. Para fins dessa análise em rede, as medidas não farmacológicas com sacarose, glicose e dextrose foram agrupadas como “medidas com açúcares”; as medidas com 3 ou mais medidas em conjunto foram agrupadas como “múltiplas terapias” (saturação sensorial); as medidas de placebo, rotina padrão e incubadora foram agrupadas como “controle”.

No presente estudo, múltiplas terapias (saturação sensorial) foi considerada a partir da combinação de 3 intervenções: odor/sabor do leite materno, sons cardíacos maternos e SNN com chupeta.

Um parâmetro de heterogeneidade comum foi assumido para todas as comparações. Um modelo de consistência foi construído para cada resultado, e os tamanhos de efeito relativos dos tratamentos foram calculados, como a diferença média (DM) e relatados com seus intervalos de confiança de 95% (HARRER *et al.*, 2021).

Para aumentar a precisão da estimativa dos tamanhos de efeito relativo das comparações e para contabilizar adequadamente as correlações entre os ensaios de múltiplos braços, as probabilidades de classificação, incluindo todos os tratamentos, foram construídas para cada resultado.

A classificação dos tratamentos pode ser realizada por meio da análise de *Superfície sob a Curva De Classificação Cumulativa* (Surface Under the Cumulative Ranking Curve - SUCRA) (HARRER *et al.*, 2021). Nesse estudo, contudo, foi utilizado um análogo frequentista ao SUCRA, chamado de P-score, que tem desempenho similar e valores numéricos quase

idênticos ao SUCRA (RÜCKER; SCHWARZER, 2015). O P-score utiliza estimativas de efeito e erros padrão para todas as diferenças da meta-análise, mede a extensão média de certeza de que um tratamento é melhor do que o outro e induz uma classificação de todos os tratamentos que seguem principalmente as estimativas pontuais levando em consideração a precisão (RÜCKER; SCHWARZER, 2015).

2.15 Avaliação de inconsistência

A consistência, definida como diferença entre as evidências diretas e indiretas agrupadas para uma comparação particular, foi avaliada usando a análise de divisão de nós (HARRER *et al.*, 2021). A combinação de evidências diretas e indiretas é chamada de evidência mista (HARRER *et al.*, 2021).

Uma situação na qual um efeito de intervenção medido em evidências diretas derivadas de um projeto particular não é equivalente ao efeito de intervenção medido em um projeto diferente é definido como inconsistência (RILEY *et al.*, 2017).

É possível estimar a quantidade de inconsistência do projeto e avaliá-lo estatisticamente, comparando as estimativas do efeito de intervenção de diferentes desenhos (ROUSE; CHAIMANI; LI, 2017). Na presença de evidências mistas, é possível estimar a quantidade de inconsistência da alça e avaliá-la estatisticamente, comparando as estimativas diretas e indiretas do efeito da intervenção.

Para analisar as inconsistências neste estudo foi utilizado o *Direct Evidence Plot*. Ele demonstra o comparativo de evidências diretas e indiretas da meta-análise em rede. O gráfico apresenta três subtramas que exibem as características relevantes para avaliar a confiabilidade das estimativas de tamanho de efeito dentro de um modelo de meta-análise de rede:

1. Proporção de evidência direta: mostra a proporção de evidência direta (laranja) incluída em cada estimativa de rede como um gráfico de barras. Tanto a evidência direta quanto a indireta podem levar a violações dos pressupostos de consistência dos modelos de metanálise de rede (HARRER *et al.*, 2021).

2. Paralelismo mínimo: o gráfico de barras mostra o número mínimo de caminhos independentes que ajudam a estimar o efeito no nível de agregação. Valores maiores de paralelismo podem ser interpretados como suporte à robustez das estimativas (HARRER *et al.*, 2021).

3. Comprimento médio do caminho: O grau de indiretividade estimado é exibido no gráfico de barras. Comprimentos médios de caminho mais altos indicam estimativas menos confiáveis porque mais suposições de similaridade devem ser feitas ao combinar comparações seriais diretas (KÖNIG; KRAHN; BINDER, 2013). Comparações com um comprimento médio de caminho maior que 2 devem ser interpretadas com cautela (HARRER *et al.*, 2021).

2.16 Dados faltantes (*missing data*)

A análise dos dados faltantes foi realizada por meio da ferramenta de avaliação crítica RoB2 (HIGGINS JPT *et al.*, 2022; STERNE *et al.*, 2019), pela qual os estudos foram analisados quanto a perda de acompanhamento/seguimento no estudo. As possíveis razões para a falta de dados de resultados incluem:

- a. Os participantes desistem do estudo ou não podem ser localizados ('perda de seguimento' ou 'abandono');
- b. os participantes não comparecem a uma visita de estudo na qual os resultados deveriam ter sido medidos;
- c. os participantes participam de uma visita de estudo, mas não fornecem dados relevantes;
- d. dados ou registros são perdidos ou indisponíveis por outros motivos;
- e. os participantes não podem mais experimentar o resultado, por exemplo, porque morreram.

Para esta revisão analisaremos o percentual de dados faltantes e ou censurados e apenas incluiremos estudos que apresentarem menos de 10% de dados faltantes e/ou censurados.

2.17 Heterogeneidade

Para testar a heterogeneidade dos estudos incluídos, foi utilizado o teste I^2 de Higgins e Thompson que sugere uma escala em que um valor de I^2 de 0% indica que não há heterogeneidade entre os estudos, valor maior que 25% indica baixa heterogeneidade, valor maior que 50% indica heterogeneidade moderada e valor maior que 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos (HIGGINS *et al.*, 2003).

A seleção do efeito adequado para representar corretamente os resultados é baseada na heterogeneidade apresentada. No presente estudo a heterogeneidade foi alta, dessa forma efeitos

randômicos foi usado para análise da pesquisa, pois ainda que os objetivos dos estudos sejam semelhantes, eles são conduzidos de forma diferente com diferenças entre eles, assim, optou-se por este modelo para tornar a análise mais abrangente.

2.18 Análise estatística

Os valores diferença média padrão (DMD) foram derivados de 95% de intervalo de confiança (CI). O resumo das medidas foi relatado juntamente com IC 95%.

Os dados estatísticos serão apresentados por meio do gráfico de floresta (*forest plot*).

Todas as análises foram realizadas nos softwares *R Studio* 4.1.1. através do comando *R dmetar* (RSTUDIO, 2020).

3 RESULTADOS

3.1 Estudos selecionados

A busca nas bases de dados Embase, PubMed, LILACS, Cochrane e PEDro resultou em 210 estudos. Após a remoção de 44 duplicatas, 166 artigos continuaram elegíveis para seleção. Durante a leitura dos títulos e resumos, 140 estudos não foram elegíveis, restando 26 estudos para a leitura completa. Desses, 14 estudos foram excluídos, sendo: 7 estudos por não se tratar de ensaios clínicos randomizados, 1 estudo por ter população diferente da estratégia PICOS, 1 por possuir intervenção diferente da estabelecida pela estratégia PICOS, 1 por utilizar comparador diferente da estratégia PICOS, 1 por abordar desfecho diferente do pré-estabelecido e 3 estudos por avaliarem a dor de outras formas que não as escalas específicas da área de neonatologia.

Ao final, 12 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos em síntese qualitativa (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020), conforme apresentado na Figura 10.

Dez (10) estudos (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020) foram utilizados para a síntese quantitativa na meta-análise em rede.

O Apêndice 04 identifica os estudos incluídos.

Os estudos excluídos foram discriminados no Apêndice 05 com os respectivos motivos das exclusões.

3.2 Característica dos estudos incluídos e população de estudo

Todos os estudos incluídos nesta revisão estavam relacionados ao desfecho primário diminuição da dor e estresse em prematuros em UTIN, não sendo identificados estudos com

resultados relacionados aos desfechos secundários de ganho de peso ou melhora do estado comportamental.

A maioria dos ensaios clínicos (n=6) (BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013) foi estudo de comparação simples, de 2 braços. Os demais ensaios clínicos tinham múltiplas comparações com 3 braços (n = 3) (DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018) e 4 braços (n = 3) (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BOYLE *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2020).

As medidas de comparação usadas nos estudos foram medidas não farmacológicas, medidas farmacológicas, medidas não farmacológicas combinadas, placebo ou rotina padrão da UTIN. A maioria dos ensaios clínicos de 2 braços (n=5) (BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; GRABSKA *et al.*, 2005; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013) utilizou placebo como comparador. Somente 1 ensaio clínico de 2 braços (NESARGI *et al.*, 2015) utilizou medida farmacológica como comparador. Os ensaios clínicos de 4 braços (n=3) (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BOYLE *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2020) utilizaram como comparadores o placebo, duas medidas não farmacológicas ou três medidas não farmacológicas isoladas, e a combinação dessas medidas não farmacológicas. Os estudos com múltiplas comparações de 3 braços (n=3) utilizaram 2 medidas não farmacológicas comparando com placebo (n=1) (RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018), rotina padrão (n=1) (DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008) e medida farmacológica (n=1) (GITTO *et al.*, 2012).

Os procedimentos dolorosos mais realizados nos estudos foram punção no calcanhar (n=4) (CHEN *et al.*, 2017; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018) e exame oftalmológico (n=4) (BOYLE *et al.*, 2006; COSTA *et al.*, 2013; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015), seguido de punção venosa (n=3) (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2020) e inserção de sonda gástrica (n=1) (NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013).

Para estudar os efeitos analgésicos nesses procedimentos dolorosos, dois estudos compararam o efeito de medidas farmacológicas *versus* não farmacológicas (GITTO *et al.*, 2012; NESARGI *et al.*, 2015). O efeito placebo ou rotina padrão *versus* medidas não farmacológicas foi comparado em dez estudos (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013;

DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GRABSKA *et al.*, 2005; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020). O efeito das medidas não farmacológicas combinadas entre si foi comparado em três estudos (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BOYLE *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2020); Seis estudos estudaram o efeito de medidas não farmacológicas comparadas entre si (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BOYLE *et al.*, 2006; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020).

As medidas não farmacológicas utilizadas nos estudos foram: sacarose ou glicose oral, som cardíaco materno, música de ninar, odor/sabor do leite materno, SNN com chupeta, acupuntura magnética, contato pele a pele, contenção facilitada e saturação sensorial. As medidas farmacológicas utilizadas foram fentanil e proparacaína.

A população dos estudos incluídos totalizou 961 prematuros em UTIN. O tamanho amostral variou de 20 a 150 prematuros em UTIN (TABELA 4) com IG entre 27 a < 37 semanas, com prematuros nascidos em 9 países (Irã, França, Reino Unido, Austrália, Brasil, Itália, Estados Unidos da América, Índia e Taiwan).

As principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática estão resumidas na Tabela 4.

Figura 10 - Fluxograma de seleção dos estudos

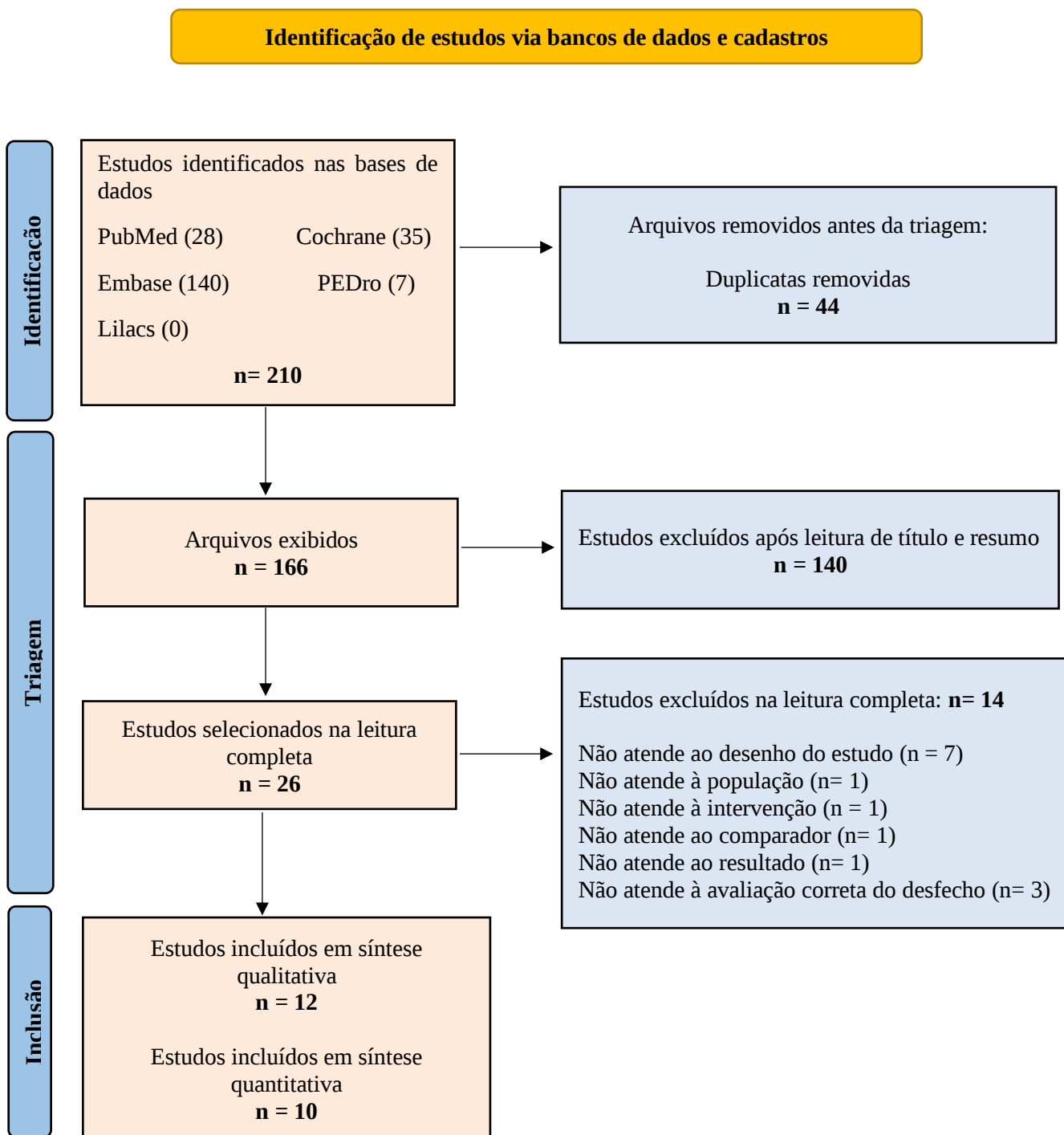


Tabela 4 - Características dos 12 estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, Ano	País do estudo	Braço	Nº de Paciente	Intervenção	Tempo da medida	IG (semanas)	Avaliação da dor	Desfecho Principal	Resultado a favor
Barandouzi <i>et al.</i> , 2020	Irã	Intervenção	30	Sacarose + fone de ouvido	2 min antes do estímulo doloroso	32 a 35	PIPP	Analgesia durante a punção venosa	^a Sacarose + música ^b Sacarose
		Intervenção	30	Música + água destilada					
		Intervenção	30	Sacarose + música					
		Controle	30	Água destilada + fone de ouvido					
Baudesson de Chanville <i>et al.</i> , 2017	França	Intervenção	17	Odor do leite	3 min antes e até 9 min após o estímulo doloroso	30 a 36 + 6 dias	PIPP DAN	Score PIPP durante e 10min após punção venosa	Grupo odor do leite
		Controle	16	Placebo					
Boyle <i>et al.</i> , 2006	Reino Unido	Controle	10	Placebo	2 min antes do estímulo doloroso	< 32	PIPP	Score PIPP com uso da sacarose	^a Sacarose e chupeta ^b SNN chupeta + placebo
		Intervenção	10	Sacarose					
		Intervenção	9	Placebo + SNN Chupeta					
		Intervenção	11	Sacarose + SNN Chupeta					
Chen <i>et al.</i> , 2017	Australia	Intervenção	20	Acupuntura magnética	2 horas antes do estímulo doloroso no máx 3 dias	< 37	PIPP	Analgesia durante a punção no calcanhar através da PIPP (15' antes, durante e 15' após punção)	Grupo acupuntura magnética
		Controle	20	Placebo					
Costa <i>et al.</i> , 2013	Brasil	Intervenção	54	Glicose	2 min antes do estímulo doloroso	≤ 32	NIPS	Variação das pontuações NIPS antes e depois do exame	Grupo glicose
		Controle	70	Placebo					
De Sousa Freire; Santos Garcia; Carvalho Lamy, 2008	Brasil	Controle	33	Incubadora	<u>Contato Pele a pele</u> : 10 min antes, até fim do estímulo doloroso; <u>Glicose</u> : 2 min antes do procedimento.	28 a 36	PIPP	Estado comportamental do RN antes e depois do estímulo doloroso	^a Contato pele a pele ^b Glicose
		Intervenção	31	Contato pele a pele					
		Intervenção	31	Glicose					

Tabela 4 (CONTINUAÇÃO)

Gitto <i>et al.</i> , 2012	Itália	Intervenção	50	Fentanil	Imediatamente antes do início e durante estímulo doloroso	27 a 32	CRIES	Avaliar três tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para aliviar a dor na punção no calcanhar	^a Saturação sensorial ^b Fentanil
		Intervenção	50	Contenção facilitada					
		Intervenção	50	Saturação sensorial					
Grabska <i>et al.</i> , 2005	EUA	Intervenção	16	Sacarose	2 min antes do estímulo doloroso	< 28	PIPP	Redução dos efeitos fisiológicos e comportamentais de dor e sofrimento durante exame	Sem diferença significativa
		Controle	16	Placebo					
Nesargi <i>et al.</i> , 2015	Índia	Intervenção	10	Proparacaína	2 min antes do estímulo doloroso	< 35	PIPP	Analgesia durante exame, 1 min e 5 min após exame	Grupo glicose
		Intervenção	10	Glicose					
Nimbalkar Sinojia; Dongara, 2013	Índia	Intervenção	52	Glicose	2 min antes do estímulo doloroso	28 a 36	PIPP	Escores PIPP	Grupo glicose
		Controle	52	Placebo					
Rawal; Ghai; Jindal, 2018	Índia	Controle	21	Placebo	NI	28 a 36	PIPP	Resposta dolorosa avaliada pelo escore PIPP após punção	^a Glicose ^b Leite materno
		Intervenção	21	Glicose					
		Intervenção	21	Leite materno					
Wu <i>et al.</i> , 2020	Taiwan	Controle	36	Placebo	<u>Leite e sons:</u> 3 min antes do estímulo e <u>SNN:</u> 2 min antes do estímulo, ambos até o 10ºmin de recuperação.	28 a 37	PIPP-R	Efeitos das combinações de odor/sabor do leite materno integrados com diferentes estímulos sensoriais durante procedimentos de punção venosa	^a Saturação sensorial ^b Odor/sabor do leite
		Intervenção	34	Odor/sabor do leite					
		Intervenção	34	Odor/sabor do leite + sons cardíacos					
		Intervenção	36	Odor/sabor do leite + sons cardíacos + SNN chupeta (saturação sensorial)					

Fonte: autor, 2022. Legenda: min: minutos; máx: máximo; SNN: sucção não-nutritiva; NI: não informado. ^agrupo com melhor resultado no estudo; ^bsegundo grupo com melhor resultado no estudo.

3.3 Síntese dos resultados

Na Tabela 5 é possível observar que em 11 estudos (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020) os prematuros em cuidados intensivos em UTIN que receberam medidas não farmacológicas para controlar a dor e o estresse tiveram menor pontuação nas escalas específicas de avaliação de dor e estresse quando comparados aos prematuros que receberam intervenções com placebo, rotina padrão na UTIN ou proparacaína. Um estudo (GITTO *et al.*, 2012) que comparou 2 medidas não farmacológicas (saturação sensorial e contenção facilitada) *versus* 1 medida farmacológica (fentanil) identificou que somente uma das medidas não farmacológicas (saturação sensorial) foi mais eficaz que o fentanil no controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN.

Tabela 5 - Valores médios dos escores de dor nos grupos dos 12 estudos incluídos

Autor, Ano	Medida Dolorosa	Medida para controlar a dor	Avaliação da dor	Escore de dor M (DP)
Barandouzi <i>et al.</i> , 2020	Punção venosa	Sacarose + fone de ouvido	PIPP	9.80 (3.19) ^b
		Música + água destilada		11.56 (3.20)
		Sacarose + música		9.26 (3.22) ^a
		Água destilada + fone de ouvido		12.56 (2.28)
Baudesson de Chanville <i>et al.</i> , 2017	Punção venosa	Odor do leite	PIPP	7.28 (3.0) ^a
		Placebo	DAN	10 (3.5)
Boyle <i>et al.</i> , 2006	Exame oftalmológico	Placebo	PIPP	15.3 (1.9)
		Sacarose		14.3 (1.6)
		Placebo + SNN Chupeta		12.3 (2.9) ^b
		Sacarose + SNN Chupeta		12.1 (3.4) ^a
Chen <i>et al.</i> , 2017	Punção no calcanhar	Acupuntura magnética	PIPP	5.9 (3.7) ^a
		Placebo		8.3 (4.7)
Costa <i>et al.</i> , 2013	Exame oftalmológico	Glicose	NIPS	2.6 (1.1) ^a
		Placebo		4.5 (1.3)
De Sousa Freire; Santos Garcia; Carvalho Lamy, 2008	Punção no calcanhar	Incubadora	PIPP	3.61 (1.85)
		Contato pele a pele		1.81 (1.53) ^a
		Glicose		2.94 (1.79) ^b
Gitto <i>et al.</i> , 2012	Punção no calcanhar	Fentanil	CRIES	4.71 (3.8) ^b
		Contenção facilitada		9.33 (5.1)
		Saturação sensorial		4.39 (3.6) ^a

Tabela 5 (CONTINUAÇÃO)

Grabska <i>et al.</i> , 2005	Exame oftalmológico	Sacarose Placebo	PIPP	14 (3) 14 (3)
Nesargi <i>et al.</i> , 2015	Exame oftalmológico	Proparacaína Glicose	PIPP	15.5 (2) 14.2 (1.8) ^a
Nimbalkar Sinojia; Dongara, 2013	Sonda gástrica	Glicose Placebo	PIPP	8.21 (3.16) ^a 10.31 (3.16)
Rawal; Ghai; Jindal, 2018	Punção no calcanhar	Placebo Glicose Leite materno	PIPP	10.14 (1.53) 4.52 (1.81) ^a 6.86 (2.01) ^b
Wu et al., 2020	Punção venosa	Placebo	PIPP-R	13.38 (3.50)
		Odor/sabor do leite		11.52 (4.22) ^b
		Odor/sabor do leite + sons cardíacos		12.67 (2.96)
		Odor/sabor do leite + sons cardíacos+ SNN chupeta (Saturação sensorial)		8.33 (4.42) ^a

Fonte: autor, 2022. Legenda: SNN: sucção não-nutritiva M: média; DP: desvio padrão; ^amenor pontuação de dor na escala; ^bsegunda menor pontuação de dor na escala;

3.4 Análise do risco de viés e qualidade metodológica

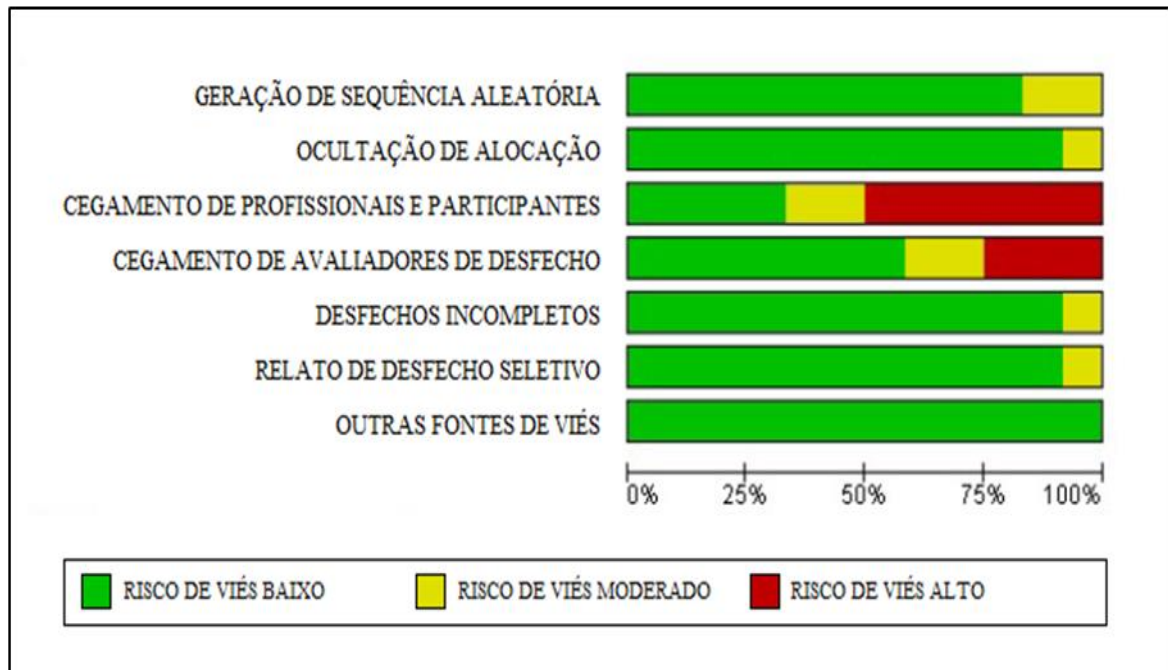
Na Figura 11 é possível observar a representação gráfica do risco de viés dos estudos incluídos, demonstrando que, de maneira geral, o risco de viés nos estudos primários foi baixo.

A falta de detalhes sobre o cegamento dos participantes e pesquisadores foi considerado um alto risco de viés, sendo que 50% dos estudos não cegaram os pesquisadores (n=6) (BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; WU *et al.*, 2020) e 16,7% não forneceram essa informação (n=2) (BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; GRABSKA *et al.*, 2005). Alguns estudos (25%) não realizaram o cegamento dos avaliadores de desfecho (n=3) (BOYLE *et al.*, 2006; GITTO *et al.*, 2012; WU *et al.*, 2020) ou 16,7%, (n=2) não informaram completamente o cegamento dos avaliadores de desfecho (BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; GRABSKA *et al.*, 2005).

Onze (11) estudos foram classificados como baixo risco de viés e boa qualidade metodológica (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012; NESARGI *et al.*, 2015;

NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020) e, 1 estudo (GRABSKA *et al.*, 2005) foi classificado como risco de viés e qualidade metodológica pouco claro. As Figuras 11 e 12 detalham essa distribuição dos quesitos de qualidade. O risco de viés de cada estudo está detalhado no Apêndice 06.

Figura 11 - Avaliação global do risco de viés pela ferramenta Cochrane



Fonte: adaptado do Review Manager, 2020.

Figura 12 - Avaliação completa do risco de viés pela ferramenta Cochrane apresentada para cada um dos estudos incluídos na revisão sistemática

	A	B	C	D	E	F	G
Barandouzi et al, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Baudesson de Chanville et al. 2017	+	+	?	?	+	+	+
Boyle et al, 2006	+	+	-	-	+	+	+
Chen et al, 2017	+	+	-	+	+	+	+
Costa et al, 2013	+	+	+	+	+	+	+
De Sousa Freire et al, 2008	+	+	-	+	+	+	+
Gitto et al, 2012	?	+	-	-	+	+	+
Grabska et al, 2005	?	?	?	?	+	+	+
Nesargi et al, 2015	+	+	+	+	?	+	+
Nimbalkar et al, 2013	+	+	-	+	+	+	+
Rawal et al, 2018	+	+	+	+	+	+	+
Wu et al, 2020	+	+	-	-	+	?	+

Fonte: adaptado do Review Manager, 2020. Legenda: A - Geração de sequência aleatória (viés de seleção); B - Ocultação de alocação (viés de seleção); C - Cegamento de profissionais e participantes (viés de desempenho); D - Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de publicação); E - Desfechos incompletos (viés de atrito); F - Relato de desfecho seletivo (viés de publicação); G - Outras fontes de viés. Nota: Para cada domínio desta ferramenta (coluna) os estudos (linhas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde), negativa quando não cumpriam os quesitos (círculos em vermelho) e incertas quando as informações trazidas pelos estudos não estavam claras o suficiente (círculos em amarelo).

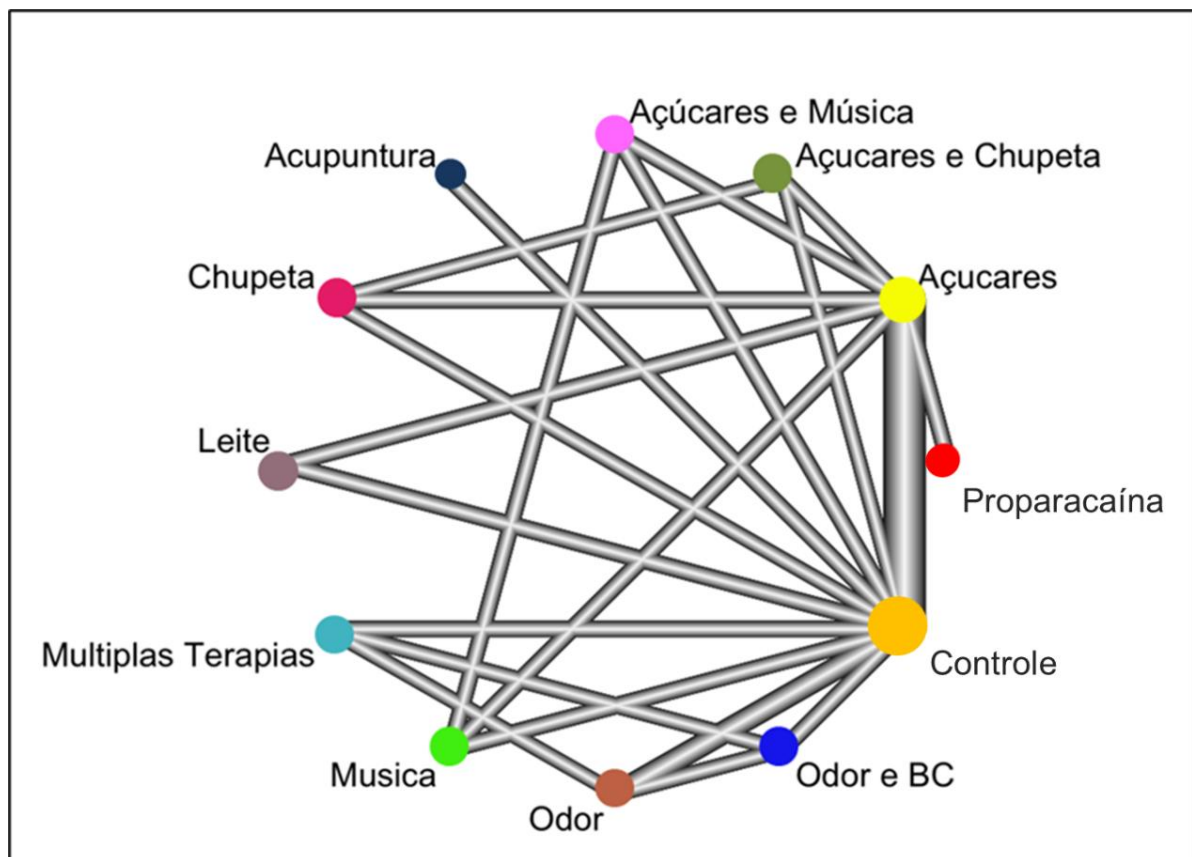
3.5 Análise quantitativa

3.1.1 Meta-análise em rede

Dois (2) estudos não foram elegíveis para a meta-análise em rede (DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008; GITTO *et al.*, 2012), pois não utilizaram intervenções que permitissem fazer combinações na rede da meta-análise. Dessa forma, dez (10) estudos foram elegíveis para a meta-análise em rede.

O diagrama da rede de comparações dos tratamentos para o desfecho dor e estresse neonatal é apresentado na Figura 13. Na figura é possível observar a estrutura geral das comparações da rede, visualizando quais tratamentos foram comparados entre si nos dados originais.

Figura 13 - Rede de comparações para diferentes combinações de medidas não farmacológicas no controle da dor e estresse em prematuros em UTIN



Fonte: adaptado do RStudio, 2020. Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam comparações diretas. Legenda: BC: batimentos cardíacos.

A rede incluiu dez ensaios clínicos randomizados (BARANDOUZI *et al.*, 2020; BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; BOYLE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2013; GRABSKA *et al.*, 2005; NESARGI *et al.*, 2015; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013; RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018; WU *et al.*, 2020), incluindo 716 prematuros e 12 combinações diferentes de medidas, avaliando a proporção de prematuros que tiveram diminuição da dor durante ou após um procedimento doloroso.

As linhas contínuas na Figura 13 indicam comparações diretas e indiretas entre os tratamentos. A espessura das linhas é proporcional ao número de tentativas disponíveis. Cada nó (círculo) representa um tratamento diferente, e seu tamanho é proporcional ao número de pacientes examinados diretamente. É possível observar que a combinação da terapia com açúcares *versus* controle foi a combinação mais utilizada nos estudos, sendo identificada através da espessura da linha de comparações diretas e indiretas na rede.

3.5.1 Resultados dos estudos individuais

No gráfico de floresta (*forest plot*) da Figura 14 é possível observar as medidas para a redução da dor e estresse em prematuros comparadas ao controle e ordenados por suas diferenças de média padrão. É possível observar que a medida mais eficaz foi “múltiplas terapias” (saturação sensorial) (SMD -5,25 IC 95%: -8,98; -1,53), seguida de açúcares (SMD -2,32 IC 95%: -3,83; -0,79), chupeta (SMD -3,88 IC 95% [-7,72; -0,04) e Açúcar na chupeta (SMD -3,59 IC 95%: -7,28; 0,10).

3.5.2 Evidências diretas e indiretas

O gráfico da Figura 15 demonstra o comparativo de evidências diretas e indiretas que puderam ser feitas na meta-análise em rede.

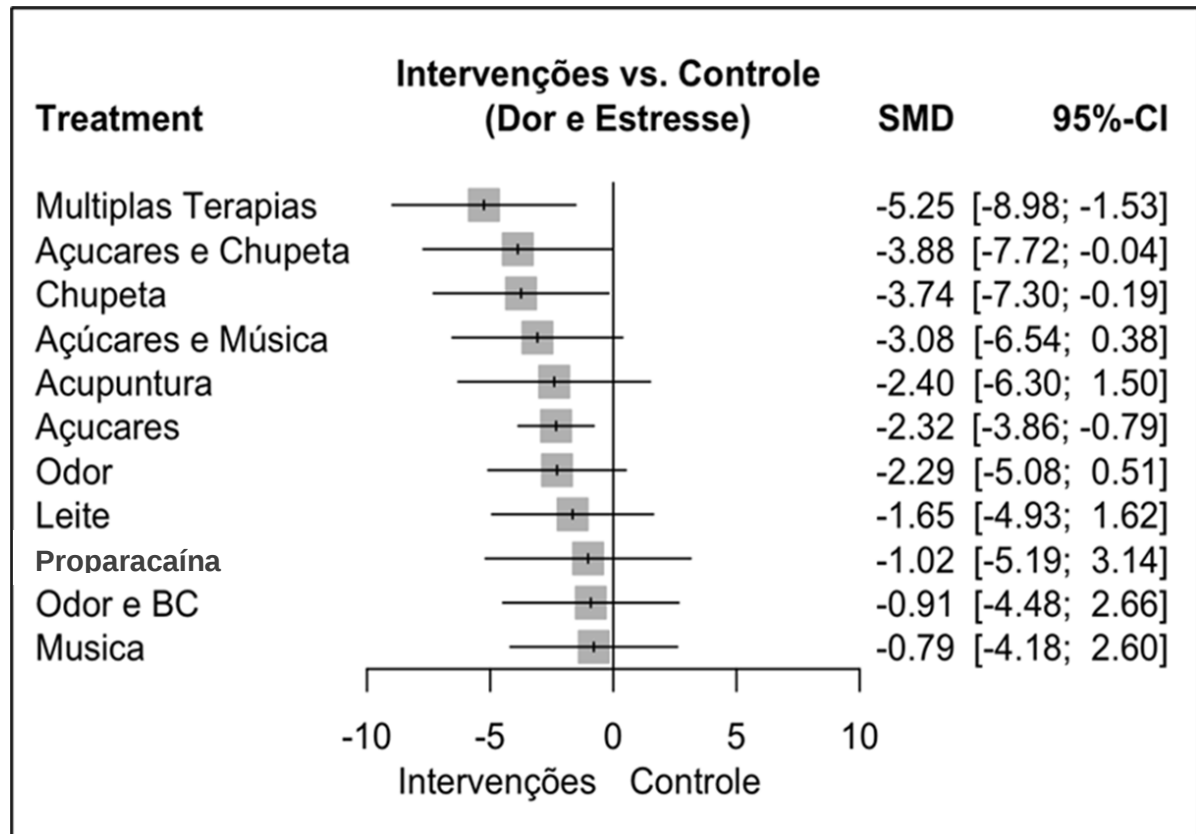
Na primeira coluna da figura é apresentada a porcentagem da evidência que permite distinguir as comparações em que foram usadas somente evidências diretas e comparações que tiveram que ser inferidas apenas por evidências indiretas.

As comparações que puderam ser realizadas somente com evidências diretas (em laranja) foram odor do leite *versus* controle; múltiplas terapias *versus* odor do leite + batimentos cardíacos; acupuntura magnética *versus* controle; açúcar *versus* propracaína; açúcar *versus* controle; açúcar *versus* música; SNN chupeta + açúcar *versus* SNN chupeta. As demais comparações do gráfico puderam ser realizadas somente com evidências indiretas (em azul).

Na segunda coluna da Figura 15 o paralelismo mínimo identifica os valores que podem ser interpretados como suporte à robustez das estimativas (odor do leite *versus* controle; açúcar *versus* controle; e açúcar *versus* odor do leite).

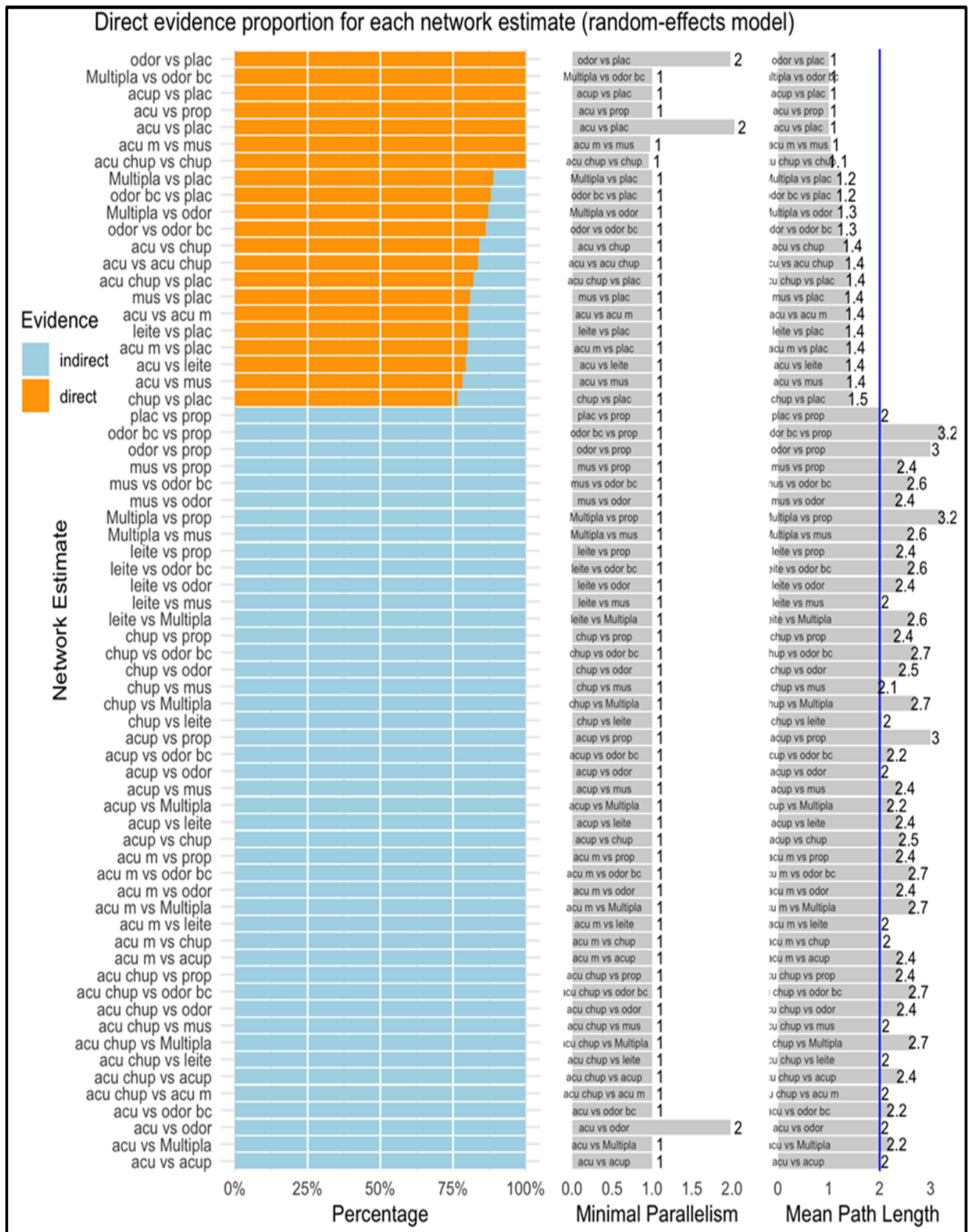
Na terceira coluna, o comprimento médio do caminho, identifica quais comparações devem ser interpretadas com cautela (comprimento médio de caminho maior que 2).

Figura 14 - Forest Plot da Meta-análise em Rede – Intervenções para a redução da Dor e Estresse em prematuros em UTIN



Fonte: RStudio, 2020. Legenda: BC: batimentos cardíacos; SMD: diferença média padrão; CI: intervalo de confiança.

Figura 15 - Visualização de Evidências Diretas e Indiretas da Meta-análise em Rede (*Direct Evidence Plot*)



Fonte: RStudio, 2020. Legenda: BC: batimentos cardíacos; Plac: placebo; acup: acupuntura; acu: açúcar; prop: propracetamol; mus: música; chup: chupeta; acu m: açúcar + música; Multipla: saturação sensorial.

3.5.3 Classificação das medidas para controle da dor e estresse em prematuros

A classificação dos regimes em um ranqueamento permitiu a análise a partir do valor P-score. A intervenção “múltiplas terapias” (saturação sensorial) demonstrou maior eficácia (P-score 0.88), enquanto o controle teve o pior resultado para este desfecho (P-score 0.12), conforme demonstrado na Tabela 6. O sumário completo da magnitude de efeito de comparações entre diferentes tratamentos pode ser visualizado no Apêndice 07.

Tabela 6 - Classificação das melhores medidas de controle da dor e estresse em prematuro

Intervenção	P-score
Múltiplas terapias (saturação sensorial)	0.8832
Açúcar na chupeta	0.7341
Chupeta	0.7241
Açúcar + música	0.6387
Acupuntura	0.5280
Açúcar	0.5277
Odor	0.5166
Leite	0.4131
Proparacaína	0.3289
Odor /batimento cardíaco	0.3015
Música	0.2801
Controle	0.1241

Fonte: adaptado do RStudio, 2020.

3.5.4 Missing data

Ao analisar se os dados nos estudos incluídos foram completos, descritos e explorados, dois estudos utilizaram intenção de tratar com menos de 10% de perda de acompanhamento (BAUDESSON DE CHANVILLE *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2017).

Dois (2) estudos tiveram perda de dados, sendo um estudo por registro que não pode ser avaliado (NESARGI *et al.*, 2015) e outro estudo cujo perda que se deu por complicações da prematuridade do RN e dados incompletos (RAWAL; GHAI; JINDAL, 2018).

Houve dados censurados em um estudo (DE SOUSA FREIRE; SANTOS GARCIA; CARVALHO LAMY, 2008) no qual 10 prematuros da amostra não puderam ser avaliados devido a erro no cegamento do vídeo. Dessa forma, foi identificada uma perda de menos de 10% de acompanhamento durante os estudos primários.

3.5.5 Análise da certeza da evidência e a força da recomendação

A confiança na estimativa de efeito desta revisão foi considerada moderada.

Nos estudos analisados não foram apresentados os fatores de confusão, assim como não foram estabelecidas as estratégias para lidar com eles. Quatro estudos não descreveram e/ou não realizaram cálculo amostral (CHEN *et al.*, 2017; GITTO *et al.*, 2012; GRABSKA *et al.*, 2005; NIMBALKAR; SINOJIA; DONGARA, 2013). Em geral, foi decidido fazer o rebaixamento de um nível da evidência ao considerar estas questões.

A qualidade das evidências foi analisada e embora o risco de viés e a evidência indireta não sejam consideradas graves, existe uma heterogeneidade alta entre os estudos incluídos na análise do controle da dor e estresse em prematuros na UTIN ($I^2=87.1\%$ [75.8%– 93.2%]).

O detalhamento da análise da qualidade de cada estudo encontra-se no Apêndice 08.

4 DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, este estudo foi a primeira revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados com objetivo de avaliar diferentes medidas não farmacológicas no controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN e estabelecer um ranking entre as medidas eficazes. Os resultados desta meta-análise ampliam o conhecimento do campo da dor em neonatologia e podem favorecer a tomada de decisão clínica do uso de medidas não farmacológicas para o controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN.

Com moderada confiança, a síntese desta meta-análise em rede de dez ensaios clínicos randomizados evidenciou que as medidas não farmacológicas reduziram a dor e o estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN quando comparadas a nenhuma intervenção, placebo, proparacaína ou rotina padrão da UTIN. Dentre as medidas não farmacológicas analisadas, múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares apresentaram melhor eficácia, respectivamente. Dessa forma, existe forte recomendação (1B) para a utilização de múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares, para o controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN. Provavelmente este resultado é aplicável a maioria dos pacientes nas mesmas condições e os benefícios superam claramente os riscos e encargos, ou vice-versa. Estes resultados são relevantes para profissionais e provedores de saúde. Medidas não farmacológicas para o controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN podem ser potencialmente custo-benéficas, uma vez que são intervenções de baixo custo, baixo risco e sem efeitos colaterais.

Uma revisão de literatura que objetivou avaliar a eficácia da saturação sensorial na dor neonatal demonstrou que ela foi um tratamento seguro e eficaz durante a punção do calcanhar em RN e é mais eficaz do que a sacarose oral ou glicose em RN a termo e prematuros (LOCATELLI; BELLINI, 2018). Além disso, eles demonstraram que a saturação sensorial parece ser eficaz para outros tipos de dor cirúrgica aguda, como exames oftalmológicos ou injeções intramusculares (LOCATELLI; BELLINI, 2018). No presente estudo, múltiplas terapias (saturação sensorial) foi considerada a partir da combinação das intervenções odor/sabor do leite materno, sons cardíacos maternos e SNN com chupeta.

Recentemente, foi publicada a primeira recomendação brasileira para estimulação sensório-motora de RN e lactentes em UTIN (JOHNSTON *et al.*, 2021). Esta recomendação estudou três modalidades de fisioterapia: a estimulação unimodal; estimulação multimodal e os

exercícios de mobilização. A estimulação multissensorial ou saturação sensorial (que faz parte da estimulação multimodal), foi recomendada para melhorar o escore neuromotor e a maturação do tônus muscular em RN pré-termo, pela aplicação do protocolo de “estímulo auditivo, tátil, visual e vestibular (ATVV)”. Adicionalmente a este resultado, o grau de certeza científica no sistema GRADE da estimulação multissensorial foi classificado como forte para a redução da dor e estresse ou melhora do estado comportamental do RN (JOHNSTON *et al.*, 2021).

Relativo aos açúcares, Stevens *et al* (2016) identificaram que a sacarose é eficaz para reduzir a dor devido a procedimento de eventos únicos em prematuros, como punção de calcâneo, punção venosa e injeção intramuscular, e é uma das medidas não farmacológicas mais utilizadas nas UTIN (STEVENS *et al.*, 2016). Um ensaio controlado randomizado recente com quarenta e oito prematuros com IG entre 28-37 semanas, demonstrou que o odor do leite materno reduziu a dor nos prematuros durante o teste do pezinho, com scores de dor significativamente menores que do grupo controle (KIM; CHOI, 2022). É importante considerar que o leite materno é escolha padrão de nutrição, apresentando vantagens imunonutricionais para os RNs, especialmente prematuros e com baixo peso ao nascer (BROWN; WALSH; MCGUIRE, 2019).

Relativo ao estímulo sonoro, Pölkki e Korhonen (2012) em uma revisão sistemática, demonstraram que, independentemente do tipo de música utilizada, RNs que receberam estímulos sonoros com música tiveram menores escores de dor quando comparados aos RNs que não ouviram música (PÖLKKI; KORHONEN, 2012). Os autores demonstraram também que esses RNs tiveram melhora nos desfechos fisiológicos e no estado comportamental como por exemplo no choro, na expressão facial e nos movimentos corporais (PÖLKKI; KORHONEN, 2012).

Com relação a SNN, uma revisão narrativa recente (CAMPBELL-YEO; ERIKSSON; BENOIT, 2022) citou que a estimulação oral através da SNN com chupeta demonstra reduzir a dor em neonatos, resultado da estimulação de mecanorreceptores e orientação oral. A revisão sistemática de Pillai Riddell *et al.* (2015) para dor cirúrgica neonatal, demonstrou que a sucção não nutritiva melhora a regulação pós-operatória da dor em RNs termo e prematuros e melhorou a responsividade (PILLAI RIDDELL *et al.*, 2015).

4.1 Limitações do estudo

Esta revisão apresentou algumas limitações. Uma das limitações foi a não inclusão da literatura cinzenta. Optamos pela não inclusão pois consideramos que os ensaios clínicos de melhor qualidade estariam publicados nas bases de dados indexadas.

Não foi possível analisar os desfechos secundários, muito utilizados para a adoção das medidas não farmacológicas na UTIN, uma vez que nenhum estudo abordou tais desfechos. Outra limitação foi que Fentanil, medida farmacológica mais utilizada para controlar a dor e estresse em prematuros críticos em UTIN, só foi utilizado em um estudo, não podendo assim ser incluído na meta-análise em rede.

Por último, não foi possível analisar os confundidores, pois nem todos foram descritos nos estudos primários. Dessa forma, não foi possível saber se a IG e diferentes condições clínicas poderiam influenciar de alguma maneira os resultados.

5 CONCLUSÃO

Com moderada confiança, os resultados desta meta-análise em rede demonstraram que sacarose ou glicose oral, som cardíaco materno, música de ninar, odor/sabor do leite materno, SNN com chupeta, acupuntura magnética, contato pele a pele, contenção facilitada e saturação sensorial reduziram a dor e o estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN quando comparadas a nenhuma intervenção, placebo, proparacaína ou rotina padrão da UTIN. Múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares apresentaram melhores resultados para reduzir a dor e estresse em prematuros em UTIN. Com moderada qualidade da evidência é fortemente recomendado que múltiplas terapias (saturação sensorial) e açúcares, sejam considerados para o controle da dor e estresse em prematuros em cuidados intensivos em UTIN.

6 OUTRAS INFORMAÇÕES

6.1 Fonte de financiamento

Esta pesquisa teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) por meio do Programa de Apoio à Pós-Graduação Stricto Sensu (POSGRAD), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

REFERÊNCIAS

- AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. In: **Pediatrics**. [s.l.] American Academy of Pediatrics, 2016. v. 137p. e20154271.
- AHMED, A. H.; SANDS, L. P. **Effect of pre- and postdischarge interventions on breastfeeding outcomes and weight gain among premature infants**JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing, 2010.
- ALLEN, K. A. Promoting and protecting infant sleep. **Advances in Neonatal Care**, v. 12, n. 5, 2012.
- ANAND, K. J. S. et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. **Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. e1208, maio 2010.
- ARRUDA, A. **A vida com bebê prematuro no hospital - parte 1 : Mães Mundo Afora**. Disponível em: <<https://www.maesmundoafora.com/gravidez-e-puerperio/a-vida-com-bebe-prematuro-no-hospital/>>. Acesso em: 24 mar. 2022.
- ATTARIAN, S. et al. The Neurodevelopmental Impact of Neonatal Morphine Administration. **Brain Sciences**, v. 4, n. 2, p. 321, 2014.
- BALEY, J. **Skin-to-skin care for term and preterm infants in the neonatal ICU****Pediatrics**, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324876/>>
- BARANDOUZI, Z. A. et al. Comparison of the analgesic effect of oral sucrose and/or music in preterm neonates: a double-blind randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 48, p. 102271, 2020.
- BARKER, D.; RUTTER, N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. **Archives of Disease in Childhood**, v. 72, n. 1 SUPPL., p. F47–F48, 1 jan. 1995.
- BARRETT, T.; KENT, S.; VOUDOURIS, N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? **Life Sciences**, v. 66, n. 6, p. 467–476, 1 jan. 2000.
- BAUDESSON DE CHANVILLE, A. et al. Analgesic Effect of Maternal Human Milk Odor on Premature Neonates: A Randomized Controlled Trial. **J Hum Lact**, v. 33, n. 2, p. 300–308, 2017.
- BELLIENI, C. V. et al. Even routine painful procedures can be harmful for the newborn. **Pain**, v. 147, n. 1–3, p. 128–131, 15 dez. 2009.
- BELLIENI, C. V.; BAGNOLI, F.; BUONOCORE, G. Alone no more: pain in premature children. **Ethics Med**, v. 19, n. (1), p. 5–9, 2003.
- BILDNER, J.; KRECHEL, S. W. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. **Paediatric Anaesthesia**, v. 5, p. 53–61, 1995.
- BIONDI-ZOCCAI, G. **Network meta-analysis : evidence synthesis with mixed treatment comparison**. [s.l.: s.n.].
- BLASS, E. M. Milk-induced Hypoalgesia in Human Newborns. **Pediatrics**, v. 99, n. 6, p. 825–

829, 1 jun. 1997.

BOYLE, E. M. et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v. 91, n. 3, p. F166-8, 2006.

BROWN, J. V. E.; WALSH, V.; MCGUIRE, W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 8, 12 ago. 2019.

CABRAL, D. M. et al. Measurement of Salivary Cortisol as a Marker of Stress in Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 79, n. 6, p. 373–378, 2013.

CAMPBELL-YEO, M.; ERIKSSON, M.; BENOIT, B. Assessment and Management of Pain in Preterm Infants: A Practice Update. **Children (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2022.

CARBAJAL, R. et al. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: Randomised controlled trial. **Br. Med. J.**, v. 326, n. 7379, p. 13–15, 2003.

CASAVANT, S. G. et al. Noise in the Neonatal Intensive Care Unit: What Does the Evidence Tell Us? **Advances in Neonatal Care**, v. 17, n. 4, 2017.

CASTRAL, T. C. et al. **Artigo de pesquisa variação da concentração do cortisol salivar do prematuro em resposta à punção de calcâneo para o teste de triagem neonatal em posição canguru materna.** [s.l: s.n.].

CHEN, K. L. et al. Magnetic noninvasive acupuncture for infant comfort (MAGNIFIC) – a single-blinded randomised controlled pilot trial. **Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.**, v. 106, n. 11, p. 1780–1786, 2017.

CIGNACCO, E. L. et al. Oral sucrose and “facilitated tucking” for repeated pain relief in preterms: A randomized controlled trial. **Pediatrics**, v. 129, n. 2, p. 299–308, 2012.

CLARK, M. A. et al. **Farmacologia ilustrada [recurso eletrônico]**. 5.ed. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

COSTA, M. C. et al. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: A masked randomized clinical trial. **Clinics**, v. 68, n. 2, p. 199–203, 2013.

CRUZ, M. D.; FERNANDES, A. M.; OLIVEIRA, C. R. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 4, p. 489–498, 1 abr. 2016.

DAY, T. A. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: No help from allostasis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 29, n. 8, p. 1195–1200, 1 dez. 2005.

DE SOUSA FREIRE, N. B.; SANTOS GARCIA, J. B.; CARVALHO LAMY, Z. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin contact compared to oral glucose in preterm neonates. **Pain**, v. 139, n. 1, p. 28–33, 2008.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. **Review Manager (RevMan) Version 5.4. Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration.** Disponível em: <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>>. Acesso em: 1 set. 2021.

DUERDEN, E. G. et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. **The Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 4, p. 878–886, 24 jan. 2018.

EHRENKRANZ, R. A. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 117, n. 4, 2006.

FIELD, T. **Preterm newborn pain research review** *Infant Behavior and Development* Elsevier Ltd, , 1 nov. 2017.

FOSTER, J. P.; PSAILA, K.; PATTERSON, T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 10, n. 10, 4 out. 2016.

GITTO, E. et al. Stress response and procedural pain in the preterm newborn: The role of pharmacological and non-pharmacological treatments. **Eur. J. Pediatr.**, v. 171, n. 6, p. 927–933, 2012.

GLYPH, L. C. **Mendeley Desktop Ltd [software] V. 1. 19. 8**, 2020. Disponível em: <<https://www.mendeley.com/search/>>. Acesso em: 11 out. 2021

GRABSKA, J. et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? **J. Perinatol.**, v. 25, n. 1, p. 33–35, 2005.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 26 abr. 2008.

HARRER, M. et al. **Doing Meta-Analysis with R: A Handy-On Guide**. 1st. ed. [s.l.] Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press, 2021.

HATFIELD, L. A. et al. A Systematic Review of Behavioral and Environmental Interventions for Procedural Pain Management in Preterm Infants. **Journal of Pediatric Nursing: Nursing Care of Children and Families**, v. 44, p. 22–30, 1 jan. 2019.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ : British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557, 9 set. 2003.

HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, W. V. (EDITORS). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)**. [s.l: s.n.].

HIGGINS JPT et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial | Cochrane Training. In: HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, W. V. (Ed.). . **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)**. [s.l: s.n.].

HILL, S. et al. Effects of facilitated tucking during routine care of infants born preterm. **Pediatric Physical Therapy**, v. 17, n. 2, p. 158–163, jun. 2005.

HOLSTI, L. et al. Body Movements: An Important Additional Factor in Discriminating Pain From Stress in Preterm Infants. **The Clinical journal of pain**, v. 21, n. 6, p. 491, nov. 2005.

HORBAR, J. D. et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. **Pediatrics**, v. 129, n. 6, 2012.

HUTTON, B. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews

incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2 jun. 2015.

IAPS. **Terminology | International Association for the Study of Pain**. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>>. Acesso em: 31 ago. 2021.

JOHNSTON, C. et al. Primeira recomendação brasileira de fisioterapia para estimulação sensorio-motora de recém-nascidos e lactentes em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 1, p. 12–30, 19 abr. 2021.

KESAVAN, K. Neurodevelopmental implications of neonatal pain and morphine exposure. **Pediatric Annals**, v. 44, n. 11, p. e260–e264, 1 nov. 2015.

KIM, J.; CHOI, S. J. Effect of Olfactory Stimulation with Breast Milk on Pain Responses to Heel Stick in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. **Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine**, v. 17, n. 7, 1 jul. 2022.

LACINA, L. et al. Behavioral observation differentiates the effects of an intervention to promote sleep in premature infants: A pilot study. **Advances in Neonatal Care**, v. 15, n. 1, 2015.

LIN, J. G.; CHEN, W. L. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. **The American journal of Chinese medicine**, v. 36, n. 4, p. 635–645, 2008.

LOCATELLI, C.; BELLINI, C. V. Sensorial saturation and neonatal pain: a review. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 31, n. 23, p. 3209–3213, 2 dez. 2018.

LOEWY, J. et al. The Effects of Music Therapy on Vital Signs, Feeding, and Sleep in Premature Infants. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. 902–918, 1 maio 2013.

MCKAY, J. C.; PRATO, F. S.; THOMAS, A. W. A literature review: the effects of magnetic field exposure on blood flow and blood vessels in the microvasculature. **Bioelectromagnetics**, v. 28, n. 2, p. 81–98, fev. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. Atenção Humanizada ao Recém-Nascido de Baixo Peso: Método Canguru, Manual Técnico. **Biblioteca do Ministerio da Saude do Brasil**, n. 2, p. 1–205, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: guia para os profissionais de saúde. **Biblioteca do Ministerio da Saude do Brasil**, v. 1, p. 192, 2014.

NAUGHTON, K. A. The combined use of sucrose and nonnutritive sucking for procedural pain in both term and preterm neonates: An integrative review of the literature. **Advances in Neonatal Care**, v. 13, n. 1, p. 9–19, 2013.

NESARGI, S. V et al. Topical anesthesia or oral dextrose for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: A randomized controlled double-blinded trial. **J. Trop. Pediatr.**, v. 61, n. 1, p. 20–24, 2015.

NESHAT, H. et al. Effects of Breast Milk and Vanilla Odors on Premature Neonate's Heart Rate and Blood Oxygen Saturation During and After Venipuncture. **Pediatrics & Neonatology**, v. 57, n. 3, p. 225–231, 1 jun. 2016.

NETTO, A. et al. MORTALIDADE INFANTIL: AVALIAÇÃO DO PROGRAMA REDE MÃE PARANAENSE EM REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 1, 27 jan. 2017.

NIMBALKAR, S.; SINOJIA, A.; DONGARA, A. Reduction of neonatal pain following administration of 25% lingual dextrose: A randomized control trial. **J. Trop. Pediatr.**, v. 59, n. 3, p. 223–225, 2013.

NOTÍCIAS, T. **Medicamentos e suplementos gratuitos para bebês prematuros extremos | TVI Notícias.** Disponível em: <<https://tvi.iol.pt/noticias/sociedade/comparticipacao/medicamentos-e-suplementos-gratuitos-para-bebes-prematuros-extremos>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021.

PEREIRA DA SILVA, T.; JUSTO DA SILVA, L. Escalas de avaliação da dor utilizadas no recém-nascido: Revisão sistemática. **Acta Medica Portuguesa**, v. 23, n. 3, p. 437–454, maio 2010.

PEREIRA, F. L. et al. Handling of preterm infants in a neonatal intensive care unit. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 47, n. 6, p. 1272–1278, 1 dez. 2013.

PERROTEAU, A. et al. Efficacy of facilitated tucking combined with non-nutritive sucking on very preterm infants' pain during the heel-stick procedure: A randomized controlled trial. **International Journal of Nursing Studies**, v. 86, n. June, p. 29–35, 2018.

PILLAI RIDDELL, R. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 12, 2 dez. 2015.

PÖLKKI, T.; KORHONEN, A. The effectiveness of music on pain among preterm infants in the neonatal intensive care unit: a systematic review. **JBIC library of systematic reviews**, v. 10, n. 58, p. 4600–4609, 2012.

PUIA-DUMITRESCU, M. et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 7, p. 1–14, 2021.

RAWAL, S.; GHAI, A.; JINDAL, T. Twenty-Five Percent Dextrose and EBM in Pain Relief During Heel Lance in Late Preterm Babies Using the PIPP Score: A Randomized Controlled Trial. **J. Neonatal.**, v. 32, n. 2, p. 43–49, 2018.

REBELATO, C. T. DA C.; STUMM, E. M. F. Analysis of pain and free cortisol of newborns in intensive therapy with therapeutic procedures. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 2, n. 2, p. 159–165, 19 jun. 2019.

RILEY, R. D. et al. Multivariate and network meta-analysis of multiple outcomes and multiple treatments: rationale, concepts, and examples. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 358, p. j3932, 13 set. 2017.

ROEVER, L.; BIONDI-ZOCCAI, G. Network Meta-analysis to Synthesize Evidence for Decision Making in Cardiovascular Research. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 333–337, 1 abr. 2016.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network Meta-Analysis: An Introduction for Clinicians. **Internal and emergency medicine**, v. 12, n. 1, p. 103, 1 fev. 2017.

RSTUDIO, T. **RStudio: Integrated Development for R**. RStudio, PBC, Boston, MA, 2020. Disponível em: <<https://www.rstudio.com/>>. Acesso em: 19 out. 2021

RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, n. 1, p. 1–9, 31 jul. 2015.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, 28 ago. 2019.

STEVENS, B. et al. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates—a systematic review and meta-analysis. **Acta Pædiatrica**, v. 86, n. 8, p. 837–842, 1 ago. 1997.

STEVENS, B. et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, n. 7, 16 jul. 2016.

SWAMINATHAN, A. et al. The Safety of Topical Anesthetics in the Treatment of Corneal Abrasions: A Review. **The Journal of emergency medicine**, v. 49, n. 5, p. 810–815, 1 nov. 2015.

TONIN, F. S. et al. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy practice**, v. 15, n. 1, 1 jan. 2017.

VALERI, B. O.; HOLSTI, L.; LINHARES, M. B. M. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: A systematic review. **Clinical Journal of Pain**, v. 31, n. 4, p. 355–362, 27 mar. 2015.

VINALL, J.; GRUNAU, R. E. **Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm** *Pediatric Research* Nature Publishing Group, , 5 fev. 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/pr201416>>. Acesso em: 1 jun. 2021

WACHMAN, E. M.; LAHAV, A. The effects of noise on preterm infants in the NICU. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 96, n. 4, p. 305–309, 1 jul. 2011.

WITT, N. et al. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. **Current Emergency and Hospital Medicine Reports**, v. 4, n. 1, p. 1–10, 12 mar. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Kangaroo mother care : a practical guide**.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preterm birth**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>>. Acesso em: 1 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO launches new roadmap on human resource strategies to ensure that all newborns survive and thrive**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/17-11-2020-who-launches-new-roadmap-on-human-resource-strategies-to-ensure-that-all-newborns-survive-and-thrive>>. Acesso em: 31 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Kangaroo mother care started immediately after birth critical for saving lives, new research shows**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/26-05-2021-kangaroo-mother-care-started-immediately-after-birth-critical-for-saving-lives-new-research-shows>>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WU, H.-P. et al. Integration of Different Sensory Interventions From Mother's Breast Milk for Preterm Infant Pain During Peripheral Venipuncture Procedures: A Prospective Randomized Controlled Trial. **J Nurs Scholarsh**, v. 52, n. 1, p. 75–84, 2020.

YIN, T. et al. Development of atraumatic heel-stick procedures by combined treatment with non-nutritive sucking, oral sucrose, and facilitated tucking: A randomised, controlled trial. **International Journal of Nursing Studies**, v. 52, n. 8, p. 1288–1299, 1 ago. 2015.

ZANARDI, R. C. **Agência UEL de Notícias - Universidade Estadual de Londrina**. Disponível em: http://www.uel.br/com/agenciaueldenoticias/index.php?arq=ARQ_not&id=29899. Acesso em: 24 mar. 2022.

ZERAATI, H. et al. Effect of Multi-sensory Stimulation on Neuromuscular Development of Premature Infants: A Randomized Clinical Trial. **Iranian Journal of Child Neurology**, v. 12, n. 3, p. 32, 1 jun. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE 01

ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Medline via PubMed

((("Infant, Premature"[Mesh] OR (Infants, Premature) OR (Premature Infant) OR (Preterm Infants) OR (Infant, Preterm) OR (Infants, Preterm) OR (Preterm Infant) OR (Premature Infants) OR (Neonatal Prematurity) OR (Prematurity, Neonatal)) AND ("Pain Management"[Mesh] OR (Management, Pain) OR (Managements, Pain) OR (Pain Managements) OR "Therapeutic Touch"[Mesh] OR (Touch, Therapeutic) OR (Laying-on-of-Hands) OR "Facilitated Tucking"[Mesh] OR (Tucking, Facilitated) OR "Sucking Behavior"[Mesh] OR (Behavior, Sucking) OR (Behaviors, Sucking) OR (Sucking Behaviors) OR "Kangaroo-Mother Care Method"[Mesh] OR (Care Method, Kangaroo-Mother) OR (Care Methods, Kangaroo-Mother) OR (Kangaroo Mother Care Method) OR (Kangaroo-Mother Care Methods) OR (Method, Kangaroo-Mother Care) OR (Methods, Kangaroo-Mother Care) OR (Kangaroo Mother Care) OR (Care, Kangaroo Mother) OR (Kangaroo-Mother Care) OR (Care, Kangaroo-Mother))) AND ("Analgesics"[Mesh] OR Anodynes OR (Analgesic Drugs) OR (Drugs, Analgesic) OR Analgesic OR (Analgesic Agents) OR (Agents, Analgesic) OR (Antinociceptive Agents) OR (Agents, Antinociceptive) OR "Hypnotics and Sedatives"[Mesh] OR (Sedatives and Hypnotics) OR (Sedative and Hypnotic) OR (Hypnotic and Sedative) OR (Hypnotic Effect) OR (Effect, Hypnotic) OR (Hypnotic Effects) OR (Effects, Hypnotic) OR Sedatives OR Sedative OR Hypnotics OR Hypnotic OR (Sedative Effect) OR (Effect, Sedative) OR (Sedative Effects) OR (Effects, Sedative))) AND ("Psychological Distress"[Mesh] OR (Distress, Psychological) OR (Emotional Distress) OR (Distress, Emotional) OR (Emotional Stress) OR (Stress, Emotional) OR "Body Weight"[Mesh] OR (Body Weights) OR (Weight, Body) OR (Weights, Body) OR "Facial Expression"[Mesh] OR (Expression, Facial) OR (Expressions, Facial) OR (Facial Expressions) "Crying"[Mesh] OR Cryings OR "Sleep"[Mesh] OR (Sleeping Habits) OR (Sleep Habits) OR (Habit, Sleep) OR (Habits, Sleep) OR (Sleep Habit) OR (Sleeping Habit) OR (Habit, Sleeping) OR (Habits, Sleeping) OR "Wakefulness"[Mesh] OR Wakefulnesses)

LILACS

(MH:"Recém-Nascido Prematuro" OR MH:"Infant, Premature" OR MH:"Recien Nacido Prematuro" OR (Bebê Prematuro) OR (Bebês Prematuros) OR (Lactente Nascido Prematuramente) OR (Lactente Nascido Pré-Termo) OR (Lactente Prematuro) OR (Lactente Pré-Termo) OR (Lactentes Nascidos Prematuramente) OR (Lactentes Nascidos Prematuros) OR (Lactentes Nascidos Pré-Termo) OR (Lactentes Prematuros) OR (Lactentes Pré-Termo)

OR (Neonato Prematuro) OR (Neonato Pré-Termo) OR (Neonatos Prematuros) OR (Neonatos Pré-Termo) OR Prematuridade OR (Prematuridade Neonatal) OR Prematuro OR Prematuros OR (Pré-Termo) OR (Recém-Nascido Pré-Termo) OR (Recém-Nascidos Prematuros) OR (Recém-Nascidos Pré-Termo) OR MH:M01.060.703.520.520\$) AND (MH:"Manejo da Dor" OR MH:"Pain Management" OR MH:"Manejo del Dolor" OR MH:E02.745\$ OR MH:N04.590.607.500\$) OR (MH:"Toque Terapêutico" OR MH:"Therapeutic Touch" OR MH:"Tacto Terapêutico" OR (Superposição de Mãos) OR MH:E02.190.525.906\$ OR MH:E02.190.901.830\$) OR (MH:"Contenção Facilitada" OR MH:"Facilitated Tucking" OR MH:"Contención del Recién Nacido" OR MH:N02.421.088.120.059\$) OR (MH:"Comportamento de Sucção" OR MH:"Sucking Behavior" OR MH:"Conducta en la Lactancia" OR MH:F01.145.916\$) OR (MH:"Método Canguru" OR MH:"Kangaroo-Mother Care Method" OR MH:"Método Madre-Canguro" OR (Mãe Canguru) OR (Método Mãe Canguru) OR (Método Mãe-Canguru) OR MH:E02.760.670.500\$ OR MH:N02.421.088.120.140\$ OR MH:N02.421.585.700.500\$) AND (MH:"Analgésicos" OR "Analgesics" OR "Analgésicos" OR Analgésico OR (Analgésicos Adjuvantes) OR Antinociceptivos OR Anódinos OR MH:D27.505.696.663.850.014\$ OR MH:D27.505.954.427.040\$) OR (MH:"Hipnóticos e Sedativos" OR MH:"Hypnotics and Sedatives" OR MH:"Hipnóticos y Sedantes" OR (Efeito Hipnótico) OR (Efeito Sedativo) OR (Hipnótico e Sedativo) OR Sedativos OR MH:D27.505.696.277.350\$ OR MH:D27.505.954.427.210.350\$) AND (MH:"Dor" OR MH:"Pain" OR MH:"Dolor" OR (Sofrimento Físico) OR MH:C23.888.592.612\$ OR MH:F02.830.816.444\$ OR MH:G11.561.790.444\$) OR (MH:"Angústia Psicológica" OR MH:"Psychological Distress" OR MH:"Distrés Psicológico" OR (Aflição Psicológica) OR (Angústia Emocional) OR (Esgotamento Emocional) OR (Estresse Emocional) OR (Estresse por Angústia) OR (Sofrimento Emocional) OR (Sofrimento Psicológico) OR MH:F01.470.315\$) OR (MH:"Peso Corporal" OR MH:"Body Weight" OR MH:"Peso Corporal" OR MH:C23.888.144\$ OR MH:E01.370.600.115.100.160.120\$ OR MH:E05.041.124.160.750\$ OR MH:G07.100.100.160.120\$ OR MH:G07.345.249.314.120\$ OR MH:SP6.011.042.048.024\$) OR (MH:"Expressão Facial" OR MH:"Facial Expression" OR MH:"Expresión Facial" OR MH:E01.370.600.225\$ OR MH:F01.145.209.530.385\$) OR (MH:"Choro" OR MH:"Crying" OR MH:"Llanto" OR MH:F01.145.209.530.258\$ OR MH:F01.525.200.310.300\$) OR (MH:"Sono" OR MH:"Sleep" OR MH:"Sueño" OR (Hábito de Dormir) OR (Hábitos de Dormir) OR (Hábitos do Sono) OR MH:F02.830.855\$ OR MH:G11.561.803\$) OR (MH:"Vigília" OR MH:"Wakefulness" OR MH:"Vigilia" OR (Estado de Vigília) OR MH:F02.830.104.821\$ OR MH:G11.561.035.738\$)

Embase

('prematurity'/exp OR (infant, AND extremely AND premature) OR (infant, AND premature) OR (infant, AND premature, AND diseases) OR (neonate, AND premature) OR ('pre mature' AND infant) OR ('pre term' AND baby) OR ('pre term' AND child) OR ('pre term' AND infant) OR ('pre term' AND neonate) OR ('pre term' AND newborn) OR premature OR (premature AND baby) OR (premature AND birth) OR (premature AND child) OR (premature AND childbirth) OR (premature AND infant) OR (premature AND neonate) OR (premature AND newborn) OR (premature AND syndrome) OR prematuritas OR (preterm AND baby) OR (preterm AND child) OR (preterm AND infant) OR (preterm AND neonate) OR (preterm AND newborn)) AND ('analgesia'/exp OR (pain AND management) OR (pain AND relief) OR (sequential AND analgetic AND analgesia) OR (surgical AND analgesia) OR 'therapeutic

touch'/exp OR 'laying on of hands' OR 'facilitated tucking'/exp OR 'sucking'/exp OR (sucking AND behavior) OR (sucking AND behaviour) OR (sucking AND movement) OR 'kangaroo care'/exp OR (kangaroo AND mother AND care) OR (kangaroo AND mother AND care AND method) OR (kangaroo AND mother AND method) OR ('kangaroo mother' AND care AND method) OR (to AND skin AND care)) AND ('analgesic agent'/exp OR (agent, AND analgesic) OR analgesic OR (analgesic AND drug) OR (analgesic AND evaluation) OR (analgesic AND tv AND 393) OR analgesics OR (analgesics, AND non AND narcotic) OR (analgesics, AND 'non narcotic') OR (analgesics, AND topical) OR analgetic OR (analgetic AND agent) OR (analgetic AND drug) OR anodyne OR (antalgic AND agent) OR (non AND narcotic AND analgesic) OR (non AND narcotic AND analgesic AND agent) OR (nonnarcotic AND analgesic) OR (nonnarcotic AND analgesic AND agent) OR 'hypnotic sedative agent'/exp OR (hypnosedative AND agent) OR (hypnotic AND sedative) OR (hypnotics AND sedatives) OR (sedative AND hypnotic AND agent)) AND ('pain'/exp OR (acute AND pain) OR (deep AND pain) OR (lightning AND pain) OR (nocturnal AND pain) OR (pain AND response) OR (pain AND syndrome) OR (treatment AND related AND pain) OR 'distress syndrome'/exp OR distress OR (dystress AND syndrome) OR (psychological AND distress) OR 'body weight'/exp OR (total AND body AND weight) OR (weight, AND body) OR 'facial expression'/exp OR (expression AND facial) OR (face AND expression) OR morphophysiology OR physiognomy OR smile OR smiling OR (smiling AND response) OR 'crying'/exp OR weeping OR 'sleep'/exp OR sleeping OR 'wakefulness'/exp OR awake OR (awake AND state) OR awakeness OR (night AND waking) OR (sleep, AND indisposition) OR (wake AND up AND threshold) OR wakefulness OR waking OR (waking AND state))

Cochrane Library

Date Run: 11/04/2022 12:18:26

ID Search Hits

- | | | |
|-----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees | 4159 |
| #2 | MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees | 4285 |
| #3 | MeSH descriptor: [Therapeutic Touch] explode all trees | 147 |
| #4 | MeSH descriptor: [Facilitated Tucking] explode all trees | 14 |
| #5 | MeSH descriptor: [Sucking Behavior] explode all trees | 163 |
| #6 | MeSH descriptor: [Kangaroo-Mother Care Method] explode all trees | 98 |
| #7 | MeSH descriptor: [Analgesics] explode all trees | 22267 |
| #8 | MeSH descriptor: [Hypnotics and Sedatives] explode all trees | 3888 |
| #9 | MeSH descriptor: [Pain] explode all trees | 54323 |
| #10 | MeSH descriptor: [Psychological Distress] explode all trees | 248 |
| #11 | MeSH descriptor: [Body Weight] explode all trees | 30771 |
| #12 | MeSH descriptor: [Facial Expression] explode all trees | 700 |
| #13 | MeSH descriptor: [Crying] explode all trees | 333 |
| #14 | MeSH descriptor: [Sleep] explode all trees | 6302 |
| #15 | MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees | 1043 |
| #16 | (Neonatal Prematurity) OR (Prematurity, Neonatal) OR (Premature Infant) OR (Premature Infants) OR (Preterm Infant) OR (Preterm Infants) OR (Infants, Premature) OR (Infant, Preterm) OR (Infants, Preterm) | 16294 |
| #17 | (Management, Pain) OR (Managements, Pain) OR (Pain Managements) OR (Touch, Therapeutic) OR (Laying-on-of-Hands) OR (Tucking, Facilitated) OR (Behavior, Sucking) OR | |

(Behaviors, Sucking) OR (Sucking Behaviors) OR (Methods, Kangaroo-Mother Care) OR (Kangaroo Mother Care Method) OR (Kangaroo-Mother Care Methods) OR (Kangaroo Mother Care) OR (Care, Kangaroo-Mother) OR (Kangaroo-Mother Care) OR (Care Method, Kangaroo-Mother) OR (Method, Kangaroo-Mother Care) OR (Care Methods, Kangaroo-Mother) OR (Care, Kangaroo Mother) 38121

#18 (Agents, Antinociceptive) OR (Agents, Antinociceptive) OR (Drugs, Analgesic) OR (Analgesic Drugs) OR Anodynes OR (Agents, Analgesic) OR (Analgesic Agents) OR Analgesic OR (Effect, Hypnotic) OR (Effects, Hypnotic) OR (Hypnotic Effect) OR (Hypnotic Effects) OR (Sedative and Hypnotic) OR (Sedatives and Hypnotics) OR (Hypnotic and Sedative) OR Sedative OR Sedatives OR (Sedative Effects) OR (Effects, Sedative) OR (Sedative Effect) OR (Effect, Sedative) OR Hypnotics OR Hypnotic 43838

#19 (Pains, Crushing) OR (Crushing Pain) OR (Pain, Crushing) OR (Crushing Pains) OR (Suffering, Physical) OR (Physical Sufferings) OR (Physical Suffering) OR (Sufferings, Physical) OR Ache OR Aches OR (Burning Pains) OR (Pains, Burning) OR (Burning Pain) OR (Pain, Burning) OR (Splitting Pain) OR (Pain, Splitting) OR (Pains, Splitting) OR (Splitting Pains) OR (Pain, Migratory) OR (Migratory Pains) OR (Migratory Pain) OR (Pains, Migratory) OR (Radiating Pains) OR (Pains, Radiating) OR (Radiating Pain) OR (Pain, Radiating) OR (Emotional Stress) OR (Stress, Emotional) OR (Emotional Distress) OR (Distress, Emotional) OR (Distress, Psychological) OR (Body Weights) OR (Weights, Body) OR (Weight, Body) OR (Face Expressions) OR (Expression, Facial) OR (Face Expression) OR (Facial Expressions) OR (Expression, Face) OR Cryings OR (Habit, Sleep) OR (Habits, Sleeping) OR (Habit, Sleeping) OR (Sleeping Habits) OR (Sleep Habits) OR (Sleep Habit) OR (Sleeping Habit) OR (Habits, Sleep) OR Wakefulnesses 95786

#20 #1 OR #16 16294

#21 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #17 38121

#22 #7 OR #8 OR #18 58385

#23 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #19 166303

#24 #20 AND #21 AND #22 AND #23 117

PEDro

Abstract & Title: pain

Problem: pain

Subdiscipline: paediatrics

Method:clinical: trial

Title Only: "Pain Management"

When Searching: Match any search term (AND)

APÊNDICE 02

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Formulário extração de dados - Excel (Falha na Ativação do Produto)

Arquivo Página Inicial Inserir Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir Ajuda Diga-me o que você deseja fazer

Colar

Calibri 11 A⁺ A⁻

N I S

Fonte

Alinhamento

Número

Estilos

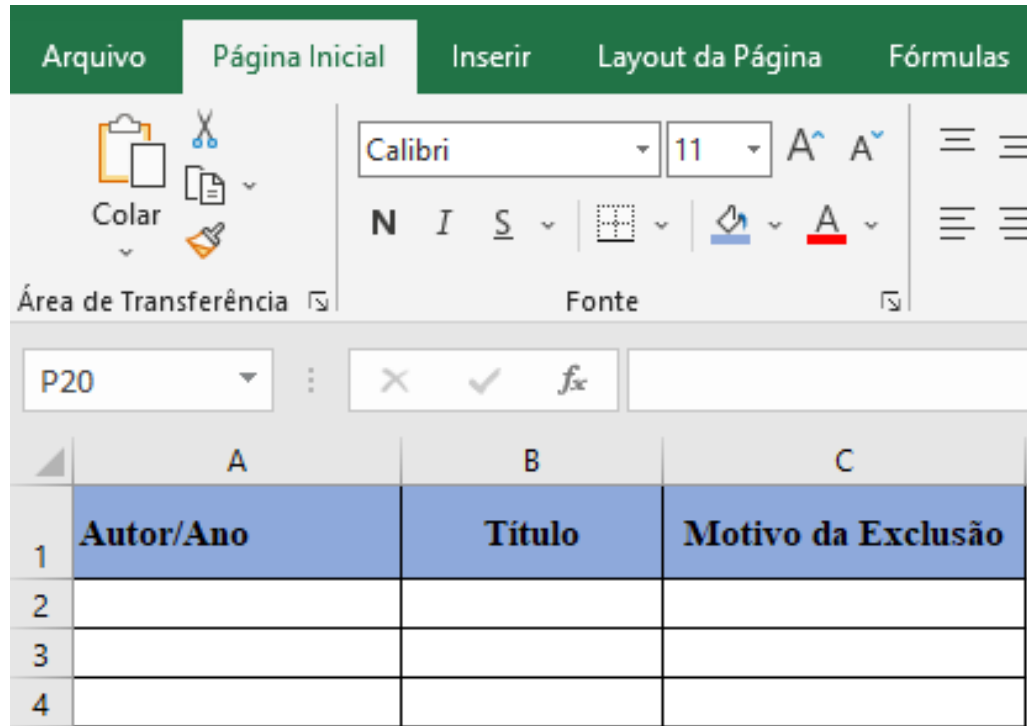
S17

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
	Autor/Ano	País do estudo	Idade Gestacional (Semanas)	Nº Amostral	Objetivo do estudo	Intervenção	Tempo de implementação	Variáveis analisadas	Instrumento de avaliação	Desfecho principal	Desfecho secundário	Resultado do estudo
1												
2												
3												
4												
5												

Fonte: autor, 2022.

APÊNDICE 03

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS



	A	B	C
1	Autor/Ano	Título	Motivo da Exclusão
2			
3			
4			

Fonte: autor, 2022.

APÊNDICE 04

ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

N.	Autor/Ano	Título
1	Barandouzi et al., 2020	Comparison of the analgesic effect of oral sucrose and/or music in preterm neonates: A double-blind randomized clinical trial
2	Baudesson de Chanville et al., 2017	Analgesic Effect of Maternal Human Milk Odor on Premature Neonates: A Randomized Controlled Trial
3	Boyle et al., 2006	Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial
4	Chen et al., 2017	Magnetic Non-Invasive Acupuncture for Infant Comfort (MAGNIFIC) – A single-blinded randomized controlled pilot trial
5	Costa et al., 2013	Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial
6	De Sousa Freire et al., 2008	Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin contact compared to oral glucose in preterm neonates
7	Gitto et al., 2012	Stress response and procedural pain in the preterm newborn: the role of pharmacological and non-pharmacological treatments
8	Grabska et al., 2005	Can Oral Sucrose Reduce the Pain and Distress Associated with Screening for Retinopathy of Prematurity?
9	Nesargi et al., 2015	Topical Anesthesia or Oral Dextrose for the Relief of Pain in Screening for Retinopathy of Prematurity: a Randomized Controlled Double-blinded Trial
10	Nimbalkar et al., 2013	Reduction of Neonatal Pain Following Administration of 25% Lingual Dextrose: A Randomized Control Trial
11	Rawal et al., 2018	Twenty-Five Percent Dextrose and EBM in Pain Relief During Heel Lance in Late Preterm Babies Using the PIPP Score: A Randomized Controlled Trial
12	Wu et al., 2020	Integration of Different Sensory Interventions From Mother's Breast Milk for Preterm Infant Pain During Peripheral Venipuncture Procedures: A Prospective Randomized Controlled Trial

Fonte: autor, 2022.

APÊNDICE 05

ESTUDOS EXCLUÍDOS E SEUS RESPECTIVOS MOTIVOS

N.	Autor/Ano	Título	Motivo da Exclusão
1	AbuShanab et al., 2017	Cost-effectiveness analysis of morphine monotherapy versus fentanyl monotherapy in the management of neonates undergoing mechanical ventilation in the intensive care setting in Qatar	Desenho do estudo
2	Ahuja et al., 2000	Non-sucrose sweetener for pain relief in sick newborns	População
3	Akcan, E.; Yiğit, R.; Atici, A. 2009	The effect of kangaroo care on pain in premature infants during invasive procedures	Desenho
4	Alinejad-Naeini et al., 2014	The effect of facilitated tucking during endotracheal suctioning on procedural pain in preterm neonates: a randomized controlled crossover study	Desenho
5	Anand et al., 2008	Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: Secondary results from the NEOPAIN trial	Comparador
6	Anand et al., 2004	Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: Primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial	Intervenção
7	Ancora et al., 2013	Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation	Intervenção
8	Ancora et al., 2017	Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation	Intervenção
9	Aversa et al., 2012	Stress response and procedural pain in the preterm newborn: The role of pharmacological and non-pharmacological treatments	Desenho
10	Axelin et al., 2010	Effects of pain management on sleep in preterm infants	Intervenção
11	Axelin A; Salanterä S; Lehtonen L. 2006	Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants -- a randomized crossover trial	Desenho
12	Axelin et al., 2004	Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants	Desenho
13	Baba et al., 2010	The efficacy of mechanical vibration analgesia for relief of heel stick pain in neonates: A novel approach	Desenho
14	Badiee, Z.; Nassiri, Z.; Armanian, A. 2014	Cobedding of twin premature infants: Calming effects on pain responses	Intervenção
15	Badiee, Z.; Torcan, N. 2009	Effects of high dose orally administered paracetamol for heel prick pain in premature infants	Comparador
16	Banga et al., 2016	Effect of Sucrose Analgesia, for Repeated Painful Procedures, on Short-term Neurobehavioral Outcome of Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial	Desfecho
17	Batton et al., 2006	Prevention and management of pain in the neonate: An update	Desenho
18	Bell et al., 2019	Setting up a stopping boundary for safety in a phase II trial: The Poppi trial	Intervenção
19	Bennedbæk, F.N.; Hegedüs, L. 1999	Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: A randomized trial comparing one injection with three injections	População
20	Bernardini et al., 2011	Procedural pain perception of preterm newborn in neonatal intensive care unit: assessment and non-pharmacological approaches	Comparador

21	Biswas et al., 2016	Cost-effectiveness of outpatient vs inpatient care for complex hind foot and ankle surgery. A retrospective cohort study	Desenho
22	Blondé et al., 2017	A prospective multicentric study of severe cutaneous infections in pediatric intensive care: The SCIPIC cohort	Desenho
23	Bonnet et al., 2003	Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: Results from a controlled two-center trial	População
24	Boyle et al., 2006	Assessment of persistent pain or distress and adequacy of analgesia in preterm ventilated infants	Intervenção
25	Brady-Fryer B; Wiebe N; Lander JA. 2004	Pain relief for neonatal circumcision.	Desenho
26	Brenner et al., 2010	Caudal anaesthesia under sedation: A prospective analysis of 512 infants and children	Intervenção
27	Bucher et al., 2000	Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants	População
28	Bueno et al., 2011	Short term safety of expressed breast milk and glucose as pain relief strategies for late preterm neonates undergoing heel lancing	Comparador
29	Bueno et al., 2013	A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates.	Desenho
30	Carbajal et al., 2002	Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections	Desenho
31	Carbajal et al., 2005	Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates	Intervenção
32	Carbajal et al., 2003	Analgesic effect of breast feeding in term neonates: Randomised controlled trial	População
33	Charette et al., 2015	Guided imagery for adolescent post-spinal fusion pain management: a pilot study	Não atende ao PICO
34	Chen et al., 2017	Magnetic non-invasive acupuncture for infant comfort (magnific) in heel pricks-a randomised controlled study	Publicação
35	Chermont et al., 2009	Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants	População
36	Cho et al., 2019	Dose-ranging study of ramosetron for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic gynecological surgery: A prospective randomized study	Não atende ao PICO
37	Cignacco et al., 2008	Pain relief in ventilated preterm infants during endotracheal suctioning: A randomized controlled trial	Intervenção
38	Codipietro, L; Ceccarelli, M; Ponzzone, A. 2008	Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial	População
39	Collados-Gómez et al., 2018	Randomised crossover trial showed that using breast milk or sucrose provided the same analgesic effect in preterm infants of at least 28 weeks.	Desenho
40	Dadure et al., 2006	Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major podiatric surgery in children: A prospective, comparative randomized study	Comparador
41	Dampier et al., 2013	IMPROVE trial: A randomized controlled trial of patient-controlled analgesia for sickle cell painful episodes: Rationale, design challenges, initial experience, and recommendations for future studies	Não atende ao PICO
42	Davidson et al., 2015	Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: the General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study--Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, a Randomized Controlled Trial	Comparador

43	Deshmukh, L.S.; Udani, R.H. 2002	Analgesic effect of oral glucose in preterm infants during venipuncture - A double blind, randomized, controlled trial	Comparador
44	Dissing KB; Hartvigsen J; Wedderkopp N; Hestbaek L. 2018	Conservative care with or without manipulative therapy in the management of back and/or neck pain in Danish children aged 9 to 15: a randomised controlled trial nested in a school-based cohort	Não atende ao PICO
45	Doggrell, S.A. 2003	Recurrent hope for the treatment of preterm delivery	Intervenção
46	Earl, R.A.; Grivell, R.M., 2021	Nifedipine for primary dysmenorrhoea	Desenho
47	Ecevit et al., 2011	Acupuncture in preterm babies during minor painful procedures	Desenho
48	Eissa, A. et al., 2021	Tapentadol for the treatment of moderate-to-severe acute pain in children under the age of two years	Não atende ao PICO
49	Elserafy et al., 2009	Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: A randomized controlled trial	Desenho
50	Elden et al., 2008	Treatments of pelvic girdle pain in pregnant women: Adverse effects of standard treatment, acupuncture and stabilising exercises on the pregnancy, mother, delivery and the fetus/neonate	População
51	Elens et al., 2016	Genetic Predisposition to Poor Opioid Response in Preterm Infants: Impact of KCNJ6 and COMT Polymorphisms on Pain Relief after Endotracheal Intubation	Comparador
52	Elhakim, M.; Nafie, M.; 1995	I.V. tenoxicam for analgesia during caesarean section	População
53	El-Tahan et al., 2007	A randomized study of the effects of preoperative ketorolac on general anaesthesia for caesarean section	População
54	Eriksson, M.; Finnström, O. 2014	Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain relief?	Comparador
55	Fellman et al., 2017	Fentanyl for procedural pain in preterm newborn infants - A pharmacokinetic and pharmacodynamic study	Comparador
56	Ferguson et al., 2012	A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood	Desenho
57	Fernández-Arranz et al., 2019	Pelota de parto versus petidina y haloperidol en la satisfacción en el parto	População
58	Fitri et al., 2020	Modified Sensory Stimulation Using Breastmilk for Reducing Pain Intensity in Neonates in Indonesia: A Randomized Controlled Trial	Comparador
59	Flöter, T. ; Koch, EMW; 1997	Comparison of two oral morphine formulations for chronic severe pain of malignant and nonmalignant origin Kapanol® vs MST®	População
60	Forster et al., 2017	Advising women with diabetes in pregnancy to express breastmilk in late pregnancy (Diabetes and Antenatal Milk Expressing [DAME]): a multicentre, unblinded, randomised controlled trial	População
61	Franck et al., 2011	Parent involvement in pain management for NICU infants: a randomized controlled trial [with consumer summary]	Não atende ao PICO
62	Gad, G.I. et al., 2021	Developmental Care Implementation on preterm neonates in Ain Shams University Pediatric Hospitals: An interventional study	Não atende ao PICO
63	Ganseforth et al., 2006	Pain management and coping behaviour in premature babies (< 1500 g) at corrected age of 36 months influence of neonatal experience and maternal anxiety	Desenho
64	Gao et al., 2018	Effect of non-nutritive sucking and sucrose alone and in combination for repeated procedural pain in preterm infants: A randomized controlled trial	Comparador

65	Gao et al., 2015	Effect of repeated Kangaroo Mother Care on repeated procedural pain in preterm infants: A randomized controlled trial	Avaliação
66	Garaud et al., 2018	Randomized study of the impact of a therapeutic education program on patients suffering from chronic low-back pain who are treated with transcutaneous electrical nerve stimulation	População
67	Gradin, M.; Schollin, J. 2005	The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns	Não atende ao PICO
68	Guinsburg et al., 1998	Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates	Intervenção
69	Guinsburg et al., 1994	Pain in intubated and ventilated preterm neonates: Multidimensional assessment and response to fentanyl analgesia	Intervenção
70	Hall, R.W.; Shbarou, R.M. 2009	Drugs of Choice for Sedation and Analgesia in the Neonatal ICU	Não atende ao PICO
71	Hatfield et al., 2011	The analgesic properties of intraoral sucrose: An integrative review	Desenho
72	Hirst et al., 2016	Health-related quality of life for people with chronic lower back pain: Results from a large, prospective, random-select, open-labelled and blinded end-point study, analysed by response to treatment	População
73	Johnston et al., 2017	Skin-to-skin care for procedural pain in neonates	Desenho
74	Johnston, C.C.; Campbell-Yeo, M.; Fillion, F. 2011	Paternal vs maternal kangaroo care for procedural pain in preterm neonates: A randomized crossover trial	Desenho
75	Johnston et al., 2003	Kangaroo Care Is Effective in Diminishing Pain Response in Preterm Neonates	Desenho
76	Juujärvi et al., 2019	Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age	Comparador
77	Ketter, et al., 2006	The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: A randomized trial	População
78	Khalid et al., 2019	A randomized controlled trial comparing the effects of honey versus sucrose as analgesia during venipuncture in the newborns	Comparador
79	Khalid et al., 2020	Population pharmacokinetics of tapentadol in children from birth to <18 years old	População
80	Khuenl-Brady et al., 2010	Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: A multicenter, randomized, controlled trial	Não atende ao PICO
81	Kinnunen et al., 2020	Oxycodone for pain management in the latent phase of labour – A pragmatic trial	Não atende ao PICO
82	Konstantinos, G.; Petros, P. 2009	Phosphodiesterase-5 inhibitors: Future perspectives	Não atende ao PICO
83	Kumari, S.; Datta, V.; Rehan, H. 2017	Comparison of the efficacy of oral 25% glucose with oral 24% sucrose for pain relief during heel lance in preterm neonates: A double blind randomized controlled trial	Comparador
84	Kurihara et al., 2008	A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO®Tablet) -LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study-	Não atende ao PICO
85	Lago et al., 2008	Remifentanyl for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: A randomized controlled trial	Intervenção
86	Lang et al., 2001	Clinical implications of cyclooxygenase inhibition in perioperative pain management	Desenho

87	Leiman et al., 2017	HTX-011, a proprietary, extended-release combination of bupivacaine and meloxicam, reduced pain intensity and opioid consumption for 96 hours following abdominoplasty	Desenho
88	Likar et al., 2008	Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age	População
89	Liu et al., 2009	Herbal preparations for uterine fibroids	Não atende ao PICO
90	Louvel, L.; Lorrain, S.; von Theobald, P.	Satisfaction of patients in pain management delivering in Reunion Island with or without neuraxial analgesia	Desenho
91	Ludington-Hoe SM; Hosseini R; Torowicz DL. 2005	Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick.	Intervenção
92	Madathil S; Thomas D; Chandra P; Agarwal R; Sankar MJ; Thukral A; Deorari A; 2021	NOPAIN-ROP' trial: Intravenous fentanyl and intravenous ketamine for pain relief during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity (ROP) in preterm infants: A randomised trial.	Não atende ao PICO
93	Mandžo et al., 2018	Association between oral solution of 24% sucrose and procedural pain by preterm infants	Comparador
94	Mazières et al., 2005	Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: A randomized, double blind, placebo controlled study	Não atende ao PICO
95	Mitchell A; Brooks S; Roane D. 2000	The premature infant and painful procedures	Desenho
96	Mitchell et al., 2004	Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity	Comparador
97	Mostic et al., 2017	Peripartum hemorrhage-anesthetics treatment	Não atende ao PICO
98	Mucignat, V; Ducrocq, S; Lebas, F; Mochel, F; Baudon, J.J; Gold, F; 2004	Effet analgésique de la crème Emla®, du saccharose et de leur association pour les injections sous-cutanées chez le nouveau-né prématuré : étude prospective de 265 injections	Idioma
99	Naik, A.; D'Lima, A.; Sreekumar, K.; Silveira, M.P.; 2021	Efficacy of expressed breast milk alone or in combination with paracetamol in reducing pain during ROP screening: A randomized controlled trial	Comparador
100	NCT01293812	Effect on Pain of Oral Sucrose Versus Placebo in Children 1 to 3 Months Old Needing Venipuncture	Falta de dados
101	NCT02214589	Non-pharmacological Interventions for Procedural Pain in Premature Neonates	Falta de dados
102	NCT05235893	Effect of Reflexology on Pain Management in Newborns	Falta de dados
103	Nestoriuc et al., 2010	Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines	Não atende ao PICO
104	Nimbalkar et al., 2013	Kangaroo mother care in reducing pain in preterm neonates on heel prick	Desenho
105	Ohlsson A; Shah OS. 2020	Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns	Desenho
106	Orji, E.O.; Olaleye, A.O. 2012	Bladder flap formation or omission at caesarean section in a nigerian tertiary hospital	Não atende ao PICO

107	Oviedo et al., 2021	Auricular acupressure and auricular acupuncture as an adjunct for pain management during first trimester aspiration abortion: A randomized, double-blinded, three-arm trial	Não atende ao PICO
108	Passariello et al., 2020	Neonatal painful stimuli: skin conductance algometer index to measure efficacy 24% of sucrose oral solution	Avaliação
109	Pergolizzi et al., 2016	Turmeric: Its potential role in analgesia	Desenho
110	Qiu et al., 2019	Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation	Comparador
111	Ramar, P.; Vinayagam, P.; Seeralar, A. 2019	Effectiveness of oral glucose as analgesic for neonates undergoing retinopathy of prematurity screening - A randomized pilot study for a parallel randomized control trial	Desenho
112	Ramenghi et al., 1996	Reduction of pain response in premature infants using intraoral sucrose	Desenho
113	Ravishankar et al., 2014	Oral dextrose for analgesia in neonates during nasogastric tube insertion: A randomised controlled trial	Comparador
114	Ré, O. 1997	Transdermal nitroglycerine in the management of pain associated with primary dysmenorrhoea: A multinational pilot study	Não atende ao PICO
115	Robbins et al., 2020	1004: IV or IM opioids for labor analgesia and childhood neurodevelopmental and perinatal outcomes	Não atende ao PICO
116	Roofthoof et al., 2017	Randomized controlled trial comparing different single doses of intravenous paracetamol for placement of peripherally inserted central catheters in preterm infants	Intervenção
117	Rowen et al., 1995	Invasive fungal dermatitis in the ≤ 1000 -gram neonate	Não atende ao PICO
118	Salfinger et al.,	Nuclear magnetic resonance therapy in lumbar disc herniation with lumbar radicular syndrome: effects of the intervention on pain intensity, health-related quality of life, disease-related disability, consumption of pain medication, duration of sick leave and MRI analysis	Não atende ao PICO
119	Shaygan M; Jaber A; 2021	The effect of a smartphone-based pain management application on pain intensity and quality of life in adolescents with chronic pain	Não atende ao PICO
120	Schüssler et al., 2019	Postoperative pain in small-for-gestational age infants after hernia repair, orchidopexy and urethral reconstruction surgery: A pilot study	Desenho
121	Schellenberg et al., 2008	Nebivolol and metoprolol for treating migraine: An advance on β -blocker treatment?	Não atende ao PICO
122	Schnitzer, T.J.; Constantine, G. 1997	Etodolac (Lodine®) in the treatment of osteoarthritis: Recent studies	Não atende ao PICO
123	Sethi et al., 2020	Low dose fentanyl infusion versus 24% oral sucrose for pain management during laser treatment for retinopathy of prematurity—an open label randomized clinical trial	Avaliação
124	Sexton S; Natale R. 2009	Risks and benefits of pacifiers	Não atende ao PICO
125	Seyedhejazi et al., 2015	Success rates and complications of awake caudal versus spinal block in preterm infants undergoing inguinal hernia repair: A prospective study	Não atende ao PICO

126	Shah, P.S.; Aliwalas, L.I.; Shah, V. 2006	Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates	Desenho
127	Shah, S.R.; Kadage, S.; Sinn, J. 2017	Trial of Music, Sucrose, and Combination Therapy for Pain Relief during Heel Prick Procedures in Neonates	Desenho
128	Simonse, E; Mulder, PG; van Beek, RH. 2012	Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants	Comparador
129	Sindhur et al., 2020	Intranasal fentanyl for pain management during screening for retinopathy of prematurity in preterm infants: a randomized controlled trial	Comparador
130	Smeland AH; Twycross A; Lundeberg S; Smastuen MC; Rustoen T. 2021	Educational intervention to strengthen pediatric postoperative pain management: a cluster randomized trial	Não atende ao PICO
131	South et al., 2005	The use of non-nutritive sucking to decrease the physiologic pain response during neonatal circumcision: A randomized controlled trial	População
132	Stevens, B. 1996	Management of painful procedures in the newborn	Desenho
133	Stevens, B.J.; Franck, L.S. 2001	Assessment and management of pain in neonates	Desenho
134	Stevens et al., 1997	The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates--a systematic review and meta-analysis.	Desenho
135	Stevens B; Yamada J; Ohlsson A; 2004	Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures	Desenho
136	Stevens, B.; Yamada, J.; Ohlsson, A. 2010	Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures	Desenho
137	Taddio et al., 2006	Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement	Intervenção
138	Taddio et al., 1998	A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates	Desenho
139	Taddio, A.; Shah, V.; Katz, J. 2009	Reduced infant response to a routine care procedure after sucrose analgesia	População
140	Taddio et al., 2003	β -Endorphin Concentration after Administration of Sucrose in Preterm Infants	Desenho
141	Takigawa et al., 2015	Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: Results from an open-label, multi-center study in Japanese cancer patients with detailed evaluation	População
142	Tanyeri-Bayraktar et al., 2019	Comparison of two different doses of sucrose in pain relief	Comparador
143	Usta, C.; Tanyeri-Bayraktar, B.; Bayraktar, S.; 2021	Pain control with lavender oil in premature infants: A double-blind randomized controlled study	Intervenção

144	Ueberall, M.A.; Mueller-Schwefe, G.H.; Essner, U. 2016	Health-related quality of life for people suffering from severe chronic low back pain with a neuropathic component: Results from a post-HOC analysis of randomly selected routine data, evaluated by response to treatment	População
145	Uematsu et al., 2011	A randomized controlled trial of sterile distilled water and/or pacifier as analgesic for infants undergoing venepuncture	População
146	Valeri et al., 2018	Effectiveness of Sucrose Used Routinely for Pain Relief and Neonatal Clinical Risk in Preterm Infants: A Nonrandomized Study	Desenho
147	Vilà et al., 2002	Spinal anaesthesia for inguinal herniotomy in preterm infants sedated with nitrous oxide: A comparison of lumbar puncture in the lateral or sitting position	Comparador
148	Wahba, S.S.; Kamal, S.M. 2014	Analgesic efficacy and outcome of transversus-abdominis plane block versus low thoracic-epidural analgesia after laparotomy in ischemic heart disease patients	População
149	Wu et al., 2020	Effects of Combined Use of Mother's Breast Milk, Heartbeat Sounds, and Non-Nutritive Sucking on Preterm Infants' Behavioral Stress During Venipuncture: A Randomized Controlled Trial	Comparador
150	Wymer et al., 2009	Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens	Não atende ao PICO
151	Yelnik et al., 2016	Thrombotic, hemorrhagic and obstetrical outcomes during pregnancy and the post-partum period in antiphospholipid syndrome	Não atende ao PICO
152	Zakarija-Grkovic, I.; Stewart, F. 2020	Treatments for breast engorgement during lactation	Não atende ao PICO
153	Zhang S; Su F; Li J; Chen W; 2018	The Analgesic Effects of Maternal Milk Odor on Newborns: A Meta-Analysis	Desenho
154	Zhu et al., 2018	Effects of postoperative pain management educational interventions on the outcomes of parents and their children who underwent an inpatient elective surgery: a randomized controlled trial [with consumer summary	Não atende ao PICO

Fonte: autor, 2022.

APÊNDICE 06

RISCO DE VIÉS DETALHADO DE CADA ESTUDO INCLUÍDO EM REVISÃO SISTEMÁTICA

N.	Autor/Ano	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Cegamento de participantes e equipe	Cegamento na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfecho	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de vieses	Classificação
		Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses	
1	Barandouzi et al., 2020	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
2	Baudesson de Chanville et al., 2017	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
3	Boyle et al., 2006	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
4	Chen et al., 2017	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
5	Costa et al., 2013	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
6	De Sousa Freire et al., 2008	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
7	Gitto et al., 2012	Incerto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
8	Grabska et al., 2005	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco claro
9	Nesargi et al., 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
10	Nimbalkar et al., 2013	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
11	Rawal et al., 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
12	Wu et al., 2020	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo

Fonte: autor, 2022.

APÊNDICE 07

SUMARIO DA MAGNITUDE DE EFEITO DE COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES TRATAMENTOS

	Açúcares	Açúcares e Chupeta	Açúcares e Música	Acupuntura	Chupeta	Leite Materno	Múltiplas	Música	Odor do Leite	Odor do Leite Batimentos Cardíacos	Proparacaína
Açúcares	.	2.20 (-1.99 – 6.39)	0.54 (-3.31– 4.39)	.	2.00 (-1.83 – 5.83)	-2.34 (-6.02 – 1.34)	.	-1.76 (-5.61 – 2.09)	.	.	-1.30 (-5.17 – 2.57)
Açúcares e Chupeta	1.55 (-2.28 – 5.38)	.	.	.	-0.20 (-4.50 – 4.10)	.	.	.	.	.	.
Açúcares e Música	0.76 (-2.70 – 4.21)	-0.80 (-5.84 – 4.25)	.	.	.	.	.	-2.30 (-6.16 – 1.56)	.	.	.
Acupuntura	0.08 (-4.12 – 4.27)	-1.48 (-6.95 – 3.99)	-0.68 (-5.89 – 4.53)	.	.	.	.	.	.	.	.
Chupeta	1.42 (-2.09 – 4.94)	-0.13 (-4.43 – 4.16)	0.66 (-4.16 – 5.49)	1.34 (-3.93 – 6.62)	.	.	.	.	.	.	.
Leite Materno	-0.67 (-3.95 – 2.61)	-2.23 (-7.15 – 2.70)	-1.43 (-6.07 – 3.21)	-0.75 (-5.84 – 4.35)	-2.09 (-6.79 – 2.61)	.	.	.	.	.	.
Múltiplas	2.93 (-1.10 – 6.96)	1.37 (-3.97 – 6.72)	2.17 (-2.91– 7.25)	2.85 (-2.54 – 8.25)	1.51 (-3.64 – 6.66)	3.60 (-1.36 – 8.56)	.	.	-3.19 (-7.23 – 0.85)	-4.34 (-8.26– -0.42)	.
Música	-1.53 (-4.94 – 1.88)	-3.09 (-8.09 – 1.92)	-2.29 (-6.14 – 1.57)	-1.61 (-6.78 – 3.56)	-2.95 (-7.74 – 1.83)	-0.86 (-5.46 – 3.74)	-4.46 (-9.50 – 0.58)	.	.	.	.
Odor do Leite	-0.04 (-3.23 – 3.15)	-1.59 (-6.34 – 3.16)	-0.79 (-5.24 – 3.65)	-0.11 (-4.91 – 4.69)	-1.46 (-5.99 – 3.07)	0.63 (-3.68 – 4.94)	-2.97 (-6.74 – 0.81)	1.49 (-2.90 – 5.89)	.	-1.15 (-5.05 – 2.75)	.
Odor do Leite e Batimentos Cardíacos	-1.41 (-5.30 – 2.48)	-2.96 (-8.21 – 2.28)	-2.17 (-7.14 – 2.80)	-1.49 (-6.77 – 3.80)	-2.83 (-7.87 – 2.21)	-0.74 (-5.59 – 4.11)	-4.34 (-8.25– -0.42)	0.12 (-4.80 – 5.05)	-1.37 (-4.99 – 2.25)	.	.
Procaína	-1.30 (-5.17 – 2.57)	-2.85 (-8.30 – 2.59)	-2.06 (-7.25 – 3.13)	-1.38 (-7.08 – 4.33)	-2.72 (-7.95 – 2.51)	-0.63 (-5.71 – 4.45)	-4.23 (-9.82 – 1.36)	0.23 (-4.93 – 5.39)	-1.26 (-6.28 – 3.76)	0.11 (-5.38 – 5.60)	.
Controle	-2.32 (-3.86 – -0.79)	-3.88 (-7.72 – -0.04)	-3.08 (-6.54 – 0.38)	-2.40 (-6.30 – 1.50)	-3.74 (-7.30– -0.19)	-1.65 (-4.93 – 1.62)	-5.25 (-8.98– -1.53)	-0.79 (-4.18 – 2.60)	-2.29 (-5.08 – 0.51)	-0.91 (-4.48 – 2.66)	1.02 (-3.14 – 5.19)

Fonte: adaptado do RStudio, 2020.

APÊNCIDE 08

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E FORÇA DE RECOMENDAÇÃO DE CADA ESTUDO

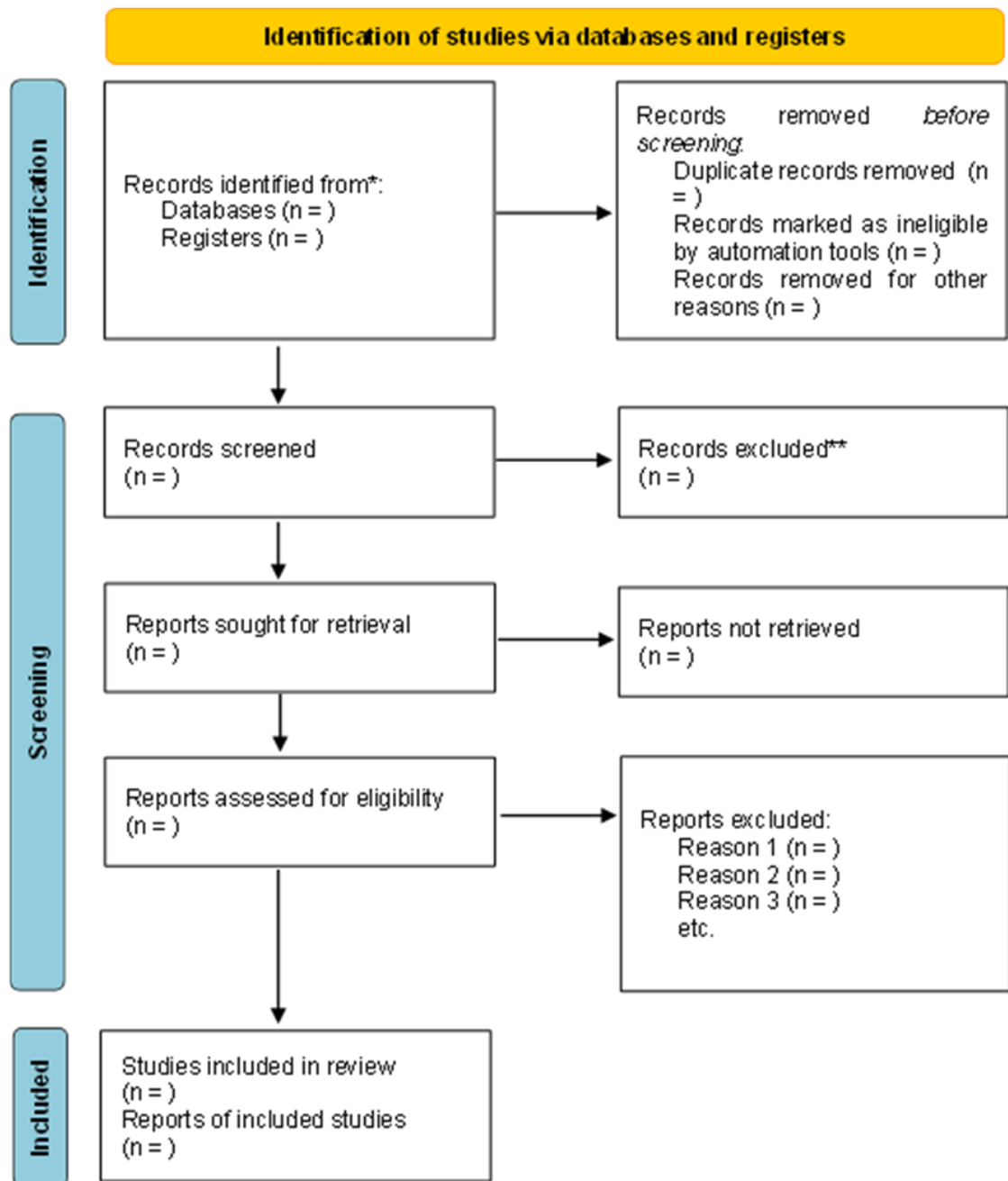
N.	Autor/Ano	Desfecho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência
1	Barandouzi et al., 2020	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	⊕⊕⊕○ Moderado
2	Baudesson de Chanville et al., 2017	Dor	Sério -1	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
3	Boyle et al., 2006	Dor	Sério -1	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
4	Chen et al., 2017	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
5	Costa et al., 2013	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
6	De Sousa Freire et al., 2008	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
7	Gitto et al., 2012	Dor	Sério -1	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
8	Grabska et al., 2005	Dor	Muito sério -2	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
9	Nesargi et al., 2015	Dor	Sério -1	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
10	Nimbalkar et al., 2013	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
11	Rawal et al., 2018	Dor	Não sério	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	
12	Wu et al., 2020	Dor	Sério -1	Sério -1	Não sério	Sério -1	Não sério	

Fonte: adaptado do Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE

ANEXOS

ANEXO 01

FLUXOGRAMA PRISMA 2020 PARA NOVAS REVISÕES SISTEMÁTICAS QUE
INCLUÍRAM PESQUISAS DE BANCOS DE DADOS E REGISTROS



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

ANEXO 02

PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA REGISTRADO NO PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


 National Institute for
Health Research

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

*Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. Registrant means the person filling out the form.*

- 1. * Review title.**

Give the title of the review in English

Non-Pharmacological Measures In The Control Of Pain And Stress In Newborn Pre-Term Critical:
Systematic Review and network meta-analysis
- 2. Original language title.**

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Medidas Não Farmacológicas No Controle da Dor e Estresse em Recém-Nascido Pré-Termo Crítico:
Revisão Sistemática e meta-análise em rede
- 3. * Anticipated or actual start date.**

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/10/2019
- 4. * Anticipated completion date.**

Give the date by which the review is expected to be completed.

03/02/2022
- 5. * Stage of review at time of this submission.**

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

Page: 1 / 12

Fonte: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=196891

ANEXO 03

PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADA NO PPCR JOURNAL

Study Design	Vol. 8, No. 1 / Jan-Mar 2022 / p. 34-40/ PPCR Journal
Principles and Practice of Clinical Research A Global Journal in Clinical Research	PPCR ISSN: 2378-1890
Non-Pharmacological Measures in Control of Pain and Stress in Critical Preterm Newborn: Systematic Review Protocol and Network Meta-analysis	
TCP. Lopes¹, AGS. Vieira², LN. Silva¹, AL. Miralha³, MSL. Cardoso¹, EO. Andrade¹, ALRB. Lopes¹, RL. Gonçalves^{1*}. ¹Graduate Program in Health Sciences (PPGCIS), Faculty of Medicine, Federal University of Amazonas, UFAM. ²Graduate Program in evidence-based health at Federal University of São Paulo, UNIFESP. ³Graduate Program in Tocogynecology at State University of São Paulo Júlio de Mesquita Filho, UNESP. [*]Corresponding author: Roberta Lins Gonçalves, MD. Postgraduate in Health Sciences (PPGCIS), Faculty of Medicine of the Federal University of Amazonas (UFAM). Email: betalinsfio@ufam.edu.br Received December 29, 2021; accepted March 10, 2022; published April 24, 2022.	
Abstract: Background: Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) undergo many procedures that cause pain and stress, which require the use of large amounts of analgesics and sedatives. Drugs, although important, can have adverse effects, are not always available, due to their high cost, and can increase the length of stay at the NICU. As a result, the adoption of non-pharmacological measures to control stress has increased in this population, despite little evidence of their efficacy. The main objective of this study will be to identify which non-pharmacological measures are more effective to control pain and stress in preterm infants. Methods: Systematic review and network meta-analysis protocol of clinical trials searched in MedLine databases via PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Excerpta Medica dataBASE (Embase), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Physiotherapy Evidence Database (PEDro). Descriptors to be used: premature, pain management, therapeutic touch, facilitated folding, sucking behavior, kangaroo method, analgesics, sedatives, pain, stress, weight gain, facial expression, crying, sleep, and wakefulness. The detailed study protocol was registered in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO - CRD42020196891). Discussion: Elimination of pain in premature infants in NICU may be difficult, but it should be a daily goal, as well as the stabilization of other clinical variables. Non-pharmacological measures can be helpful to reduce the amount and intensity of pain. Knowledge of the efficacy of non-pharmacological measures to control pain and stress in NICU premature infants is essential. It may reduce complications, the length of stay at the NICU and minimize the use of analgesics.	
Keywords: Infant; premature; pain management; NICU. DOI: http://dx.doi.org/10.21801/ppcrj.2022.81.6	

Fonte: Costa Pereira Lopes, T., da Silva Vieira, A. G., Normando da Silva, L., Lopes Miralha, A., Lucena Cardoso, M. do S., de Oliveira Andrade, E., & Lins Gonçalves, R. (2022). Non-Pharmacological Measures in Control of Pain and Stress in Critical Preterm Newborn: Systematic Review Protocol and Network Meta-analysis. *Principles and Practice of Clinical Research*, 8(1), 34–40. <https://doi.org/10.21801/ppcrj.2022.81.6>

ANEXO 04

REVISED TOOL FOR RISK OF BIAS IN RANDOMIZED TRIALS (ROB 2.0)

Table 1 Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments			
Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
*Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

Fonte: Sterne *et al*, 2019.

ANEXO 05

GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION - GRADE

Symbol	Certainty	Interpretation
⊕⊕⊕⊕	High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
⊕⊕⊕○	Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
⊕⊕○○	Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
⊕○○○	Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GRADE domains	Rating (circle one; ½, 1/3, etc are possible)	Footnotes (explain reasons for downgrading)	Certainty of the evidence (Circle one)
Outcome:			
Risk of Bias (use the Risk of Bias tables and figures)	Not serious serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ High ⊕⊕⊕○ Moderate ⊕⊕○○ Low ⊕○○○ Very Low
Inconsistency	Not serious serious (-1) very serious (-2)		
Indirectness	Not serious serious (-1) very serious (-2)		
Imprecision	Not serious serious (-1) very serious (-2)		
Publication Bias	Undetected Strongly suspected (-1)		
Other (upgrading factors, circle all that apply)	Large effect (+1 or +2) Dose response (+1) Plausible confounding that is opposing the effect (+1)		

Fonte: Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, 2008.