

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Avaliação da dor em procedimentos e do conforto em cuidados intensivos neonatais através do *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*

Joana Maria Torres Silva

M

2022



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Universidade do Porto

**Avaliação da dor em procedimentos e do conforto em cuidados intensivos
neonatais através do *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation***

TRABALHO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Estudante: Joana Maria Torres Silva

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: joanatsilva7@gmail.com

Orientador: Dra. Elisa Eugénia Barros Proença Fernandes

Assistente graduado – Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte,
Serviço de Neonatologia e Cuidados Intensivos Pediátricos, Unidade Cuidados Intensivos Neonatais

Endereço de correio eletrónico: elisa.eug.proenca@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor Manuel José Ferreira de Magalhães

Assistente graduado – Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte,
Serviço de Pediatria

Professor auxiliar convidado – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: ferreirademagalhaes@gmail.com

Maio de 2022

Estudante: Joana Maria Torres Silva

Joana Maria Torres Silva

Orientador: Dra. Elisa Eugénia Barros Proença Fernandes

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Elisa Barros Proença Fernandes', written in a cursive style.

Porto, maio de 2022

Dedicatória

Aos meus pais, por me proporcionarem sempre as melhores oportunidades e pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Ao meu namorado, pelo seu incentivo perseverante e por estar sempre presente, em tudo.

Ao meu primo, um dos maiores impulsionares de todo o meu percurso académico.

Ao meu avó, sei que estará orgulhoso pelo meu caminho.

Aos amigos que o ICBAS-UP me concedeu: Ana, Carlos, Filipa, Inês, Mónica e Samuel. Foram o meu grande pilar ao longo destes seis anos. Obrigada por tudo.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Elisa Proença, pela prontidão com que aceitou esta proposta, por todos os ensinamentos e conselhos, pelo apoio e orientação. O meu muito obrigada.

Ao Professor Doutor Manuel Magalhães, por ter consentido ser coorientador desta dissertação e pela ajuda prestada.

Resumo

Introdução: O *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* (NIPE), tecnologia baseada na variabilidade da frequência cardíaca, surge com o intuito de auxiliar a abordagem da dor e conforto, particularmente em recém-nascidos em Cuidados Intensivos Neonatais. Apresenta-se sob a forma de NIPE médio (NIPE_m) e NIPE instantâneo (NIPE_i) numa escala de 0 a 100, em que quanto maior o valor, maior o grau de bem-estar.

Objetivos: Conhecer as escalas de dor aplicadas nos recém-nascidos em Portugal, averiguar a utilidade do NIPE na avaliação da dor em procedimentos e apurar o valor do NIPE na aferição do conforto dos recém-nascidos em Cuidados Intensivos Neonatais.

Metodologia: Revisão bibliográfica com recurso às bases de dados *Google Scholar* e *PubMed*, Normas de Orientação Técnica da Direção-Geral de Saúde e Protocolo de Orientação Clínica do Centro Hospitalar Universitário do Porto relacionados com o tema.

Desenvolvimento: As escalas de dor são constituídas por parâmetros comportamentais e/ou fisiológicos, não existindo uma escala considerada ideal. Segundo a Direção-Geral de Saúde, a *Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né* é a escala de referência em Cuidados Intensivos Neonatais e a *Premature Infant Pain Profile* é a mais útil em procedimentos. O potencial do NIPE na avaliação da dor em procedimentos no período neonatal é ainda pouco conhecido e controverso. Apenas um estudo revelou uma relação significativa entre o NIPE_m e a *Premature Infant Pain Profile*, enquanto outros dois não demonstraram relação entre o NIPE_i e duas outras escalas. Dois estudos comprovaram uma diminuição do NIPE_i após determinados procedimentos, enquanto outro não demonstrou esta variação. O NIPE na aferição do conforto parece ser mais fiável, apesar de não ter sido demonstrada a sua utilidade antes das 32 semanas de idade gestacional. A variação do índice está dependente do grau de conforto prévio. Um estudo evidenciou um aumento do índice durante a técnica de contenção associada à voz humana e outros dois durante o contacto pele-a-pele. Alguns condicionantes foram encontrados nos estudos selecionados relacionados com as amostras, técnicas e procedimentos utilizados.

Conclusão: O parâmetro do NIPE selecionado e o momento da sua aferição parecem ser os critérios mais importantes na avaliação da dor. O grau de conforto prévio influencia a variação do índice. A idade gestacional do recém-nascido é um fator determinante da potencialidade do NIPE. Novos estudos são imprescindíveis para averiguar a efetividade deste instrumento.

Palavras-chave: *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*, recém-nascido, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, escalas de dor, dor em procedimentos, conforto.

Abstract

Introduction: Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE), a technology based on heart rate variability, emerges in order to assist pain and comfort's approach, particularly in newborns in Neonatal Intensive Care Units. It is showed through medium NIPE (NIPE_m) and instantaneous NIPE (NIPE_i) on a scale from 0 to 100, in which the higher the value, the higher the degree of well-being.

Objectives: To learn about the newborns' pain scales applied in Portugal, to investigate the usefulness of NIPE in the evaluation of procedural pain and to determine the value of NIPE in comfort assessment of newborns in Neonatal Intensive Care Units.

Methods: Bibliographic review using Google Scholar and PubMed databases, Technical Guidance Standards of *Direção-Geral da Saúde* and Protocol of Clinical Guidance of *Centro Hospitalar Universitário do Porto* related to the theme.

Development: Pain scales are composed by behavioral and/or physiological parameters and there is no gold standard scale. According to *Direção-Geral de Saúde, Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né* is the reference scale in Neonatal Intensive Care Units and Premature Infant Pain Profile is the most useful in procedures. The potentiality of NIPE in the assessment of procedural pain in neonatal period is still slight known and controversial. Only one study revealed a significant association between the NIPE_m and Premature Infant Pain Profile, while two others did not demonstrate a correlation between NIPE_i and two other pain scales. Two studies showed a decrease in NIPE_i after certain procedures, while another did not show this variation. Comfort evaluation through NIPE seems to be more reliable, although its effectiveness has not been demonstrated before 32 weeks of gestational age. The index variation is dependent on the previous comfort level. One study showed an increase in the index during facilitated tucking associated with human voice and two others during skin-to-skin contact. Some conditioning criteria were found in the selected studies, related to the samples, techniques and procedures used.

Conclusions: The type of NIPE's parameter chosen and timing of its evaluation seem to be the most important criteria in pain monitoring. The previous comfort level influences the variation of the index. The newborn's gestational age is a deciding factor of the potentiality of NIPE. Further studies are essential to investigate the effectiveness of this instrument.

Keywords: Newborn Infant Parasympathetic Evaluation, newborn, Neonatal Intensive Care Unit, pain scales, procedural pain, comfort.

Lista de abreviaturas

- ANI – Analgesia Nociception Index
- AUC – área sob a curva
- bpm – batimentos por minuto
- DAN – *Douleur Aigue du Nouveau-né*
- DGS – Direção-Geral da Saúde
- ECG – eletrocardiograma
- EDIN – *Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né*
- FC – frequência cardíaca
- FLACC – *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability*
- HF – alta frequência
- Hz – hertz
- INSURE – intubação, surfactante, extubação
- LF – baixa frequência
- MIST – terapêutica com surfactante minimamente invasiva
- NIPE – *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*
- NIPE_i – *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* instantâneo
- NIPE_m – *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* médio
- NIPS – *Neonatal Infant Pain Scale*
- NIRS - *Near-Infrared Spectroscopy*
- N-PASS – *Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale*
- PIPP – *Premature Infant Pain Profile*
- PIPP-R – *Premature Infant Pain Profile-Revised*
- RN – recém-nascidos
- SNA – sistema nervoso autónomo
- SNC – sistema nervoso central
- SpO₂ – saturação periférica de oxigénio
- UCIN – Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais
- UCIP – Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Índice.....	v
Lista de tabelas.....	vi
Lista de figuras	vii
1. Introdução	1
1.1 Enquadramento.....	1
1.2 Objetivos	2
1.3 Metodologia	2
1.4 Organização.....	3
2. Dor em recém-nascidos	4
2.1 Síntese da fisiopatologia da dor	4
2.2 Consequências a curto e longo prazo	5
2.3 Procedimentos em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais.....	6
3. Escalas de avaliação de dor em recém-nascidos.....	8
3.1 <i>Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né</i> (EDIN).....	10
3.2 <i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (NIPS)	10
3.3 <i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP) e <i>Premature Infant Pain Profile-Revised</i> (PIPP-R).....	11
3.4 <i>Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale</i> (N-PASS).....	12
3.5 Outras escalas de avaliação de dor em recém-nascidos.....	12
4. <i>Newborn Infant Parasympathetic Evaluation</i> e outros instrumentos de avaliação da dor.....	14
5. <i>Newborn Infant Parasympathetic Evaluation</i> na avaliação da dor em procedimentos	18
6. <i>Newborn Infant Parasympathetic Evaluation</i> na aferição do conforto	23
7. Conclusões.....	30
Anexos.....	33
Tabelas	33
Figuras	37
Bibliografia	38

Lista de tabelas

Tabela I – *Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né* (EDIN)

Tabela II – *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS)

Tabela III – *Premature Infant Pain Profile* (PIPP)

Tabela IV – *Premature Infant Pain Profile-Revised* (PIPP-R)

Tabela V – *Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale* (N-PASS)

Tabela VI – *Douleur Aigue du Nouveau-né* (DAN)

Tabela VII – *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability* (FLACC)

Lista de figuras

Figura 1 – Intervalos RR normalizados em janela de 64 segundos

Figura 2 – Ecrã do monitor do Newborn Infant Parasympathetic Evaluation

1. Introdução

1.1 Enquadramento

O período neonatal, definido como o intervalo de tempo desde o nascimento até aos 28 dias de vida, corresponde a uma fase de notável vulnerabilidade, pelo que um acompanhamento minucioso e direcionado se torna crucial. Durante esta fase, os recém-nascidos (RN) poderão ter de ser sujeitos a um número significativo de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, potencialmente dolorosos. Estas intervenções são tão mais frequentes e invasivas quanto maior o nível de cuidados requeridos pelo RN em questão, sendo tal particularmente relevante naqueles internados em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

Os RN apresentam uma maior sensibilidade à dor quando comparados com os restantes grupos etários. Adicionalmente, os RN pré-termo têm uma resposta à dor mais exacerbada por imaturidade do seu sistema nervoso, particularmente das vias inibitórias descendentes.¹⁻³ A exposição precoce e repetida a estímulos dolorosos pode conduzir a sequelas graves a curto e a longo prazo, uma vez que este período corresponde a uma etapa crítica de maturação de diversas funções.⁴⁻⁷

A dor como o quinto sinal vital obriga a que a sua avaliação e monitorização regulares sejam um imperativo, de modo que a abordagem subsequente possa ser o mais eficaz e direcionada possível.¹ A ausência de comunicação verbal pelos RN dificulta esta avaliação, o que implica que seja realizada com recurso a parâmetros indiretos relacionados com a dor, nomeadamente fisiológicos e comportamentais. Estes parâmetros podem ser agrupados para constituir instrumentos de aplicação na prática clínica, como as escalas de avaliação de dor específicas para este grupo etário. No entanto, apesar da existência de um elevado número de escalas, não há um consenso em relação à melhor escala a utilizar em cada situação clínica.^{1,8-10} Por esse motivo, a procura por ferramentas mais objetivas na avaliação da dor em RN, aliado à grande evolução técnica, tem vindo a ganhar cada vez mais importância nos últimos anos. Atualmente, existe um número considerável de diferentes tecnologias que têm como objetivo uma aferição mais fidedigna da dor e que se fundamentam em mecanismos neurofisiológicos. No entanto, não são utilizadas no período neonatal.⁸

O *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* (NIPE) foi o instrumento de avaliação da dor escolhido para ser tratado neste trabalho de revisão bibliográfica. Esta tecnologia baseia-se na variabilidade da frequência cardíaca (FC), particularmente na variabilidade do intervalo RR que

pode ser dividida em alta frequência (HF) e baixa frequência (LF), correspondendo à atividade parassimpática e simpática, respetivamente.^{11,12} Os dados são recolhidos do sistema de monitorização multiparamétrico, que envia de forma ininterrupta o sinal do eletrocardiograma (ECG). Após processamento deste sinal, fornece um valor calculado de 0 a 100 que reflete o tónus parassimpático, em que quanto maior o valor, maior a atividade parassimpática. Deste modo, para além de ser mais objetivo e independente do observador, permite ainda a aquisição e transmissão de informação em tempo real e de forma contínua. A sua utilização está aprovada na avaliação da dor prolongada e aguda, assim como na aferição do conforto e desconforto, desde o nascimento até aos dois anos de idade.¹¹

Esta revisão bibliográfica tem como foco a utilização do NIPE em procedimentos dolorosos e na avaliação do grau de conforto de RN internados em UCIN. Interessa, assim, avaliar a sua aplicabilidade na prática clínica com recurso à comparação com ferramentas já implementadas, como as escalas de avaliação de dor.

1.2 Objetivos

O tema deste trabalho de revisão bibliográfica surgiu com o intuito de conhecer a realidade atual do contexto da avaliação da dor em RN, particularmente através da utilização das novas tecnologias. Apesar dos avanços científicos dos últimos anos, neste grupo etário em particular verifica-se uma escassez de recursos na monitorização algica, optando-se assim pela exploração do equipamento NIPE.

De modo a ter uma perspetiva mais abrangente sobre o tema, o primeiro objetivo desta revisão bibliográfica centra-se na análise das várias escalas de avaliação da dor aplicadas em RN sujeitos a procedimentos dolorosos utilizadas em Portugal. O segundo objetivo pretende averiguar a utilidade do NIPE na avaliação da dor em RN submetidos a procedimentos dolorosos em UCIN. Por último, pretende-se apurar o valor do NIPE na aferição do conforto dos RN internados em UCIN.

1.3 Metodologia

A pesquisa de informação para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi realizada através das bases de dados *Google Scholar* e *PubMed*, com recurso às palavras-chave *newborn infant parasympathetic evaluation*, *neonatal pain scales*, *procedural pain*, *neonatal pain* e *comfort*. A limitação temporal estabelecida foi entre janeiro de 2000 e setembro de 2021 e apenas

se selecionaram publicações redigidas em inglês, francês e português. A pesquisa foi efetuada entre setembro de 2021 e março de 2022.

Foram também analisados artigos relevantes referenciados na bibliografia das publicações primariamente selecionadas, assim como as Normas de Orientação Técnica da Direção-Geral da Saúde (DGS) relacionadas com a temática da dor em RN e crianças (Normas Nº 014/2010 de 14/12/2010 e 024/2012 de 18/12/2012) e o Protocolo de Orientação Clínica do Centro Hospitalar Universitário do Porto sobre *“Sedação e Analgesia na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais”* (POC.SNCIP(NEO).GER.025 de 09/2021).

Incluíram-se artigos retrospectivos e prospetivos no âmbito da utilização do NIPE na avaliação da dor em procedimentos dolorosos e na aferição do conforto em RN internados em UCIN.

Foram excluídas as publicações que consideravam a utilização do NIPE exclusivamente noutros grupos etários, nomeadamente lactentes e crianças. Excluíram-se também artigos em que a aplicação do NIPE não foi realizada em Unidades de Cuidados Intensivos. O contexto de aplicação deste instrumento também foi considerado como critério, excluindo-se publicações relacionadas com a avaliação da dor prolongada (inclusive na ventilação mecânica) e no perioperatório.

1.4 Organização

Este trabalho de revisão bibliográfica foi dividido em cinco principais capítulos, para além da secção introdutória inicial: “Dor em recém-nascidos”, “Escala de avaliação da dor em recém-nascidos”, “Newborn Infant Parasympathetic Evaluation e outros instrumentos de avaliação da dor”, “Newborn Infant Parasympathetic Evaluation na avaliação da dor em procedimentos” e “Newborn Infant Parasympathetic Evaluation na aferição do conforto”.

No capítulo “Dor em recém-nascidos” é abordada de forma sintética a temática da fisiopatologia da dor, as consequências a curto e longo prazo da exposição precoce à dor, bem como o contexto da dor em UCIN. No capítulo “Escala de avaliação da dor em recém-nascidos” procedeu-se a uma revisão inicial sobre as escalas de dor e, posteriormente, foram exploradas as escalas recomendadas pela DGS. Em “Newborn Infant Parasympathetic Evaluation e outros instrumentos de avaliação da dor” são apresentadas de forma sucinta algumas das novas tecnologias na avaliação da dor e é explicitado o funcionamento do NIPE. Os dois últimos capítulos foram dedicados à aplicabilidade do NIPE na prática clínica, tendo em consideração os estudos selecionados, na avaliação da dor em procedimentos e na aferição do conforto de RN.

2. Dor em recém-nascidos

A dor é uma qualidade inata que surge precocemente no desenvolvimento do ser humano e que serve como sistema de sinalização de dano tecidual. Segundo a *International Association for the Study of Pain*, pode ser descrita como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a dano real ou potencial nos tecidos”.¹³ Tratando-se de uma experiência pessoal e multidimensional, apresenta uma significativa variabilidade quer na percepção quer na forma de expressão. Por esse motivo, a ausência de indicadores específicos torna a sua avaliação particularmente difícil, o que constitui um desafio ainda mais relevante em RN, sobretudo pela incapacidade de comunicação verbal.

A dor em RN pode ser dividida em três principais grupos (dor aguda, dor persistente ou prolongada, dor pós-operatória), cuja etiologia, avaliação e abordagem serão distintas.^{8,14}

A dor aguda surge no contexto da realização de procedimentos invasivos, quer diagnósticos quer terapêuticos. Resulta da lesão da superfície cutânea ou das mucosas, secundária a punções venosas, injeções subcutâneas ou intramusculares, inserção de cateteres, aspiração de fluidos, entre outras intervenções que envolvam agulhas ou inserção de sondas em orifícios (naturais ou produzidos). Pode também ser consequência do desconforto proporcionado ao RN decorrente de determinados posicionamentos ou ainda do espaçamento insuficiente entre procedimentos, não permitindo a recuperação completa dos parâmetros fisiológicos.¹⁴

A dor persistente ou prolongada resulta de certas patologias, essencialmente relacionadas com processos inflamatórios, sendo exemplo a enterocolite necrosante. Podem ainda ser considerados outros procedimentos médicos não incluídos no grupo anterior pela duração mais prolongada, como por exemplo a ventilação invasiva.¹⁴

A dor pós-operatória é também uma das categorias a considerar e corresponde, como o nome indica, à dor decorrente de um processo cirúrgico.¹⁴

2.1 Síntese da fisiopatologia da dor

A evolução do conhecimento sobre as vias nociceptivas, particularmente no que concerne à sua embriologia, foram cruciais para uma melhor compreensão da dor nos RN. Durante várias décadas acreditou-se que os RN, principalmente os pré-termo, não tinham dor quando expostos a estímulos dolorosos devido à imaturidade do seu sistema nervoso central (SNC). Atualmente, vários

tipos de argumentos refutam esta ideia, nomeadamente anatómicos, fisiológicos, metabólicos, hormonais, neuroquímicos, comportamentais e cognitivos.¹⁵

As vias nociceptivas iniciam o seu desenvolvimento pela 6ª semana de gestação, através da formação de sinapses entre o corno posterior da espinhal medula e os neurónios sensitivos em desenvolvimento. Ao longo das semanas seguintes, os neurónios sensitivos continuam a sua expansão e pela 20ª semana atingem toda a superfície cutânea e mucosas. Por volta das 24ª semana de gestação, estabelecem-se conexões entre o tálamo e o córtex, pelo que por esta altura já se torna possível detetar respostas fisiológicas e comportamentais a estímulos dolorosos.^{3,16} Assim, demonstra-se que os RN já têm a capacidade de receber, transmitir e responder a estímulos pelas 24 semanas de gestação, apesar do desenvolvimento incompleto do seu sistema nervoso.

Ainda que a formação das estruturas centrais e periféricas da nociceção seja um processo relativamente precoce durante a vida fetal, constata-se que a modelação da dor ainda se encontra comprometida ao nascimento. Tal deve-se a um desequilíbrio entre os processos inibitórios e excitatórios, o que se justifica pelo desenvolvimento mais tardio das vias inibitórias descendentes. De facto, a maturação destas vias não se encontra completa no final de uma gestação de termo, o que é responsável pela maior sensibilidade à dor apresentada pelos RN.^{3,15,16} Isto é tanto mais significativo quanto menor a idade gestacional do RN, pelo que os pré-termo apresentam uma resposta à dor ainda mais exuberante.^{4,6}

2.2 Consequências a curto e longo prazo

A exposição precoce e repetida a experiências dolorosas no período neonatal pode ter consequências graves a curto e a longo prazo, com comprometimento do normal desenvolvimento e crescimento dos RN. Esta fase é fundamental para a maturação dos diferentes órgãos e sistemas, podendo ficar comprometida pela ocorrência de alterações que se repercutem principalmente a nível fisiológico, metabólico, hormonal, comportamental e cognitivo.⁴⁻⁷

Os efeitos a curto prazo incluem as modificações que se refletem no intervalo de tempo praticamente imediato ou próximo à intervenção dolorosa. Englobam as respostas fisiológicas, como as alterações cardiorrespiratórias, e as mudanças comportamentais, essencialmente observadas na expressão facial, no choro e na irritabilidade. Podem ainda ser consideradas as modificações no padrão alimentar e no ciclo vigília-sono, bem como a interferência nas relações sociais, nomeadamente na relação mãe-filho.⁶ O aumento da taxa metabólica também contribui para o atraso da cicatrização e aumento do risco de infeção durante este período.¹⁷

A constatação dos efeitos a longo prazo reveste-se de uma maior dificuldade, dado que podem ser resultado não só da exposição precoce a estímulos dolorosos, como também consequência da própria prematuridade do RN. As alterações cognitivas e os transtornos comportamentais decorrentes de uma perturbação do neurodesenvolvimento são algumas das repercussões que podem ser observadas numa fase subsequente da vida. Adicionalmente, as modificações na percepção e resposta à dor são outros achados que poderão ter impacto na vida destas crianças.^{4-6,18}

O comprometimento do processamento da dor resulta de alterações no desenvolvimento cerebral dos RN, sobretudo no que concerne a maturação sináptica e neuronal, que advém da hiperatividade do SNC devido à exposição a estímulos dolorosos durante esta fase crítica.^{4,7} Consequentemente, estas transformações podem culminar em alodinia, devido a uma ligação anómala entre as vias nociceptivas e os mecanorreceptores, e em hiperalgesia, como resultado do aumento da sensibilidade a nível do corno posterior da espinhal medula.¹⁹

Paradoxalmente, a exposição a estímulos dolorosos no período neonatal também pode conduzir a uma diminuição da resposta à dor numa idade posterior. Esta diferença depende da idade gestacional do RN (termo ou pré-termo), da sua condição clínica e do tipo, intensidade e duração dos estímulos. Os RN pré-termo parecem ter uma resposta diminuída à dor perante estímulos dolorosos em idades mais avançadas. Contrariamente, os RN de termo apresentam respostas comportamentais mais acentuadas durante a infância e adolescência.^{18,20}

2.3 Procedimentos em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais

Os RN internados em UCIN são sujeitos diariamente a uma ampla variedade de procedimentos potencialmente dolorosos, quer com intuito diagnóstico quer terapêutico.

As punções do calcanhar, bem como as punções venosas e arteriais, são realizadas em grande número na prática clínica diária para exames complementares de diagnóstico. Outros procedimentos invasivos potencialmente dolorosos que têm como objetivo auxiliar o diagnóstico, realizados com menor frequência, são o rastreio oftalmológico, as punções lombar e suprapúbica, a nasofibrosopia, a broncoscopia e a endoscopia digestiva. No que diz respeito às intervenções realizadas com intenção terapêutica destacam-se as injeções intramusculares, subcutâneas e intravítreas, a cateterização vesical, a colocação de cateteres venosos centrais e umbilicais, a inserção de drenos torácicos e abdominais, a aspiração traqueal, a intubação endotraqueal e a inserção de sondas nasogástricas.^{1,14,21}

Contrariamente ao que se poderia pensar, o número de procedimentos realizados não diminui com a duração do internamento na UCIN, podendo inclusivamente aumentar. Para além disso, algumas destas intervenções necessitam de mais do que uma tentativa para serem bem sucedidas, o que se torna duplamente insatisfatório na medida em que a maioria não é realizada com analgesia eficaz.^{20,22}

Adicionalmente, torna-se importante salientar que tanto a analgesia insuficiente como em excesso podem ser prejudiciais para os RN. Deste modo, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoces e adequados da dor, com conseqüente monitorização regular das medidas analgésicas instituídas, demonstram ser os pilares de uma abordagem racional.^{8,20,21}

A implementação de protocolos de atuação clínica multidisciplinares para controlo da dor neonatal é um dever na prática clínica atual, sendo um indicador de qualidade dos cuidados prestados. Estes devem contemplar não só a questão da avaliação da dor, como também da sua prevenção e tratamento através de medidas não-farmacológicas e farmacológicas. Por outro lado, para que a aplicação seja abrangente e precisa, deve ter em consideração a idade gestacional do RN, a condição clínica, a etiologia da dor e o contexto de realização dos cuidados.^{2,8,14}

3. Escalas de avaliação de dor em recém-nascidos

A avaliação da dor em RN reveste-se de dupla dificuldade. Como referido no capítulo anterior, a dor como uma experiência subjetiva, complexa, dinâmica e multidimensional, por si só, já é considerada de difícil aferição. Por outro lado, os RN não só apresentam as suas próprias particularidades, como também não têm a capacidade de expressão verbal, o que obriga a uma análise indireta da dor através de vários parâmetros correlacionados com a mesma.

A dor como o quinto sinal vital implica que seja avaliada de forma sistemática e regular, como os restantes parâmetros vitais. O seu controlo adequado é considerado um padrão de qualidade dos serviços prestadores de cuidados de saúde. Para além disso, é um imperativo ético, um dever dos profissionais de saúde e um direito de todos, particularmente dos RN e das crianças.²³

As escalas de avaliação de dor em RN surgem como instrumentos de quantificação com base em respostas comportamentais e/ou fisiológicas relacionadas com a dor. Deste modo, permitem a orientação da abordagem terapêutica posterior, bem como a monitorização da resposta às medidas implementadas, sejam comportamentais, ambientais ou farmacológicas.

No que diz respeito aos indicadores comportamentais, estes englobam vários tipos de elementos, dos quais se destacam a expressão facial, a resposta motora e o choro. Podem ainda ser considerados outros indicadores, tais como o padrão de sono, a interação, o reconforto e o estado de vigília. Estes parâmetros são acessíveis, consistentes e de fácil apreciação na prática clínica. No entanto, exigem um período de observação prolongado para a sua valorização, para além de que muitas vezes podem ser subestimados.^{3,24,25}

A expressão facial pode ser examinada nas suas diferentes vertentes, incidindo particular interesse nas sobrancelhas, pálpebras, fronte, lábios, língua, sulco nasolabial e mento. Apresenta elevada utilidade em RN de termo e pré-termo, pelo que é um dos parâmetros mais utilizados. No que concerne a resposta motora, o tipo e frequência dos movimentos devem ser tidos em consideração, assim como o tónus das extremidades. No entanto, o valor deste indicador pode estar comprometido pela idade gestacional do RN, dado que RN pré-termo podem apresentar hipotonia. Em relação ao choro, dado que se trata da forma primária de comunicação, pode estar presente em diferentes situações, inclusive não dolorosas, pelo que a sua presença isolada não é específica da dor. Um choro vigoroso e inconsolável com gritos agudos e contínuos pode estar mais frequentemente associado a situações potencialmente dolorosas.^{24,25}

Em relação aos indicadores fisiológicos, estes incluem essencialmente os parâmetros vitais, nomeadamente a FC, a pressão arterial, a frequência respiratória e a saturação periférica de oxigénio (SpO₂). São parâmetros mais objetivos e sensíveis que refletem a atividade simpática associada à dor. No entanto, são menos específicos, dado que podem estar alterados noutras situações clínicas, pelo que a sua utilização isolada não está recomendada. A aferição destes parâmetros torna-se especialmente útil em procedimentos de curta duração para determinação da dor aguda.^{3,24,25}

No que concerne os RN pré-termo, a avaliação de alguns dos parâmetros mencionados previamente pode estar comprometida, o que terá implicações no resultado da escala utilizada. As respostas comportamentais podem ser mais subtis, devido a uma maior probabilidade de haver limitação da expressão facial, hipotonia e um choro mais fraco. Por outro lado, as respostas fisiológicas podem também ser menos notáveis por disfunção do sistema nervoso autónomo (SNA).^{3,24}

Várias escalas foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos especificamente para a população de RN, existindo atualmente cerca de quarenta. Algumas foram criadas com o intuito de serem direcionadas para a prática clínica, enquanto outras têm maior enfoque na investigação. Apesar deste número elevado, verifica-se uma grande variabilidade da validade das mesmas, com apenas quatro a serem recomendadas em Portugal, segundo a DGS. Neste momento, não existe uma escala considerada *gold standard*, uma vez que não há consenso em relação àquela que deve ser utilizada de forma universal, o que pode ser explicado pela ampla variedade de instrumentos existentes. Para além disso, é ainda de realçar que nenhuma escala integra a variedade de aspetos contextuais que influenciam a experiência da dor.^{3,9}

As escalas de avaliação da dor são muitas vezes utilizadas de forma incorreta, dado que são aplicadas inadequadamente tendo em conta a idade gestacional do RN e o tipo de dor que se pretende avaliar. Por um lado, poderá haver um risco de sobrestimativa da dor, com consequente iatrogenia pela prescrição farmacológica em excesso e respetivos efeitos laterais. Por outro lado, o risco de subestimativa também poderá estar presente, o que leva a uma redução do número de intervenções terapêuticas a realizar e, assim, culmina num menor alívio da dor e respetivas consequências a curto e longo prazo.⁹

A escala ideal será aquela que permite uma quantificação adequada e objetiva da dor adaptada ao contexto clínico, nomeadamente à idade gestacional do RN (termo ou pré-termo), ao tipo de dor (aguda, prolongada ou pós-operatória) e à situação clínica (procedimentos, perioperatório, ventilação invasiva ou morbidade). Adicionalmente, deve ser de fácil aplicação e

interpretação simples, consumidora de pouco tempo, consistente e com reduzida variabilidade inter e intra-observador.²⁴

Na Norma de Orientação Técnica Nº 014/2010 de 14/12/2010 intitulada “*Orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças*”, a DGS recomenda a utilização das seguintes escalas de avaliação da dor em RN, por ordem de prioridade: *Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né* (EDIN), *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS), *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) e *Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale* (N-PASS).²³

3.1 *Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né* (EDIN)

A EDIN (anexo – tabela I) é considerada, pela DGS, a escala de referência para UCIN em RN de termo e pré-termo, a partir da 25ª semana de idade gestacional.²³ O seu objetivo primordial é a avaliação da dor em procedimentos dolorosos, apesar de também poder ser utilizada no pós-operatório e na aferição da dor prolongada.^{26,27}

Contempla cinco parâmetros comportamentais (expressão facial, movimentos corporais, qualidade do sono, qualidade da interação, reconforto) cuja pontuação individual varia entre 0 e 3.^{26,27} A cotação total é medida numa escala de 0 a 15 pontos, em que a pontuação 0 indica ausência de dor, de 1 a 4 corresponde a dor ligeira, de 5 a 8 significa dor moderada, de 9 a 12 evidencia dor intensa e de 13 a 15 representa dor muito intensa. A intervenção farmacológica está indicada para cotações a partir dos 5 pontos.²⁸

Dado que esta escala tem por base a análise de alterações comportamentais, verifica-se que não há uma grande dificuldade na sua aplicação na prática clínica, sendo de simples utilização e apresentando uma boa concordância entre utilizadores. No entanto, recomenda-se um contacto mínimo de uma hora (idealmente quatro a oito horas) com o RN para uma avaliação exata.^{26,27} Por outro lado, apresenta como limitação a inaplicabilidade em RN com alterações neurológicas graves.²⁸

3.2 *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS)

A NIPS (anexo – tabela II) está aprovada para a avaliação da dor aguda em procedimentos em RN de termo e pré-termo, a partir da 24ª semana de idade gestacional.^{23,27} Para além disso, pode também ser utilizada no período pós-operatório.²⁸

Engloba seis parâmetros, dos quais cinco são comportamentais (expressão facial, choro, membros superiores, membros inferiores, estado de vigília) e um fisiológico (respiração). A cada categoria é atribuída uma pontuação entre 0 e 1, com exceção do “choro” que é cotado de 0 a 2.²⁷ A pontuação final varia de 0 a 7 pontos, em que 0 indica sem dor, de 1 a 2 significa dor ligeira, de 3 a 5 corresponde dor moderada e de 6 a 7 representa dor intensa. A intervenção farmacológica está validada para cotações iguais ou superiores a 3 pontos.²⁸

Esta escala é uma das mais utilizadas na prática clínica, dado que é acessível e de fácil implementação.^{10,24,27} No entanto, apresenta como limitações a dificuldade na sua comparação com outras escalas e o facto de não poder ser utilizada em RN sob ventilação invasiva.^{24,28}

3.3 *Premature Infant Pain Profile (PIPP) e Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)*

A PIPP (anexo – tabela III) é reconhecida na avaliação da dor aguda em RN de termo e pré-termo, a partir da 26ª semana de idade gestacional. Tem particular importância nos RN pré-termo, uma vez que tem em consideração a idade gestacional.^{23,27}

Esta escala inclui indicadores fisiológicos (FC máxima e SpO₂ mínima) e comportamentais (estado de alerta e tempos de permanência com testa franzida, olhos fechados e sulco nasolabial pronunciado), tendo ainda em conta a idade gestacional. Cada um destes parâmetros é cotado de 0 a 3 pontos, sendo a pontuação final máxima de 21 pontos. Considera-se a ausência de dor ou dor mínima se pontuação igual ou inferior a 6 pontos e dor moderada a intensa se pontuação superior a 12 pontos.²⁷

A escala PIPP é também uma das escalas mais utilizada. No entanto, torna-se consumidora de grandes períodos de tempo, uma vez que apresenta numerosos indicadores cuja avaliação implica duas etapas. Para além disso, a interpretação pode ser pouco prática na clínica, pelo que se torna mais útil em contexto de investigação. Adicionalmente, a aplicação desta escala em RN pré-termo gravemente doentes, sob ventilação invasiva, sujeitos a vários procedimentos ainda está por comprovar.^{10,24,27}

De forma a aumentar a validade e efetividade da escala PIPP, foi realizada uma revisão da mesma em 2014, denominada por *Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)* (anexo – tabela IV). Nesta revisão, os valores limites da variabilidade da SpO₂, os tempos de permanência das alterações da mímica facial e os parâmetros do estado de alerta foram ajustados e simplificados para uma utilização clínica mais prática.²⁹

3.4 Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale (N-PASS)

A N-PASS (anexo – tabela V) avalia a dor, agitação e sedação e é utilizada em RN de termo e pré-termo sob ventilação mecânica até aos cem dias de vida.²³ Pode ainda ser utilizada na avaliação pós-operatória, mas não tem aplicabilidade na avaliação da dor aguda associada a procedimentos dolorosos.^{30,31} Dado que se trata de uma das poucas escalas que avalia a sedação para além da dor, a escala N-PASS é uma das mais utilizadas na prática clínica.²⁴

Esta inclui indicadores comportamentais (choro / irritabilidade, estadió comportamental, expressão facial e tónus / extremidades) e fisiológicos (sinais vitais, avaliados como um todo).^{30,31}

Na avaliação da dor e agitação, cada indicador é cotado de 0 a 2 pontos. Se o RN tiver menos 30 semanas de idade gestacional, é somado um ponto ao valor final devido à maior incapacidade de expressar dor através de respostas comportamentais e alterações fisiológicas. Assim, a cotação final máxima é de 11 pontos. A pontuação 0 é atribuída quando não se identificam sinais de dor. Para pontuações entre 1 e 3 a dor é ligeira, entre 4 e 6 há dor moderada, entre 7 e 9 a dor é intensa e igual ou superior a 10 a dor é considerada muito intensa.^{30,31} A intervenção farmacológica é realizada quando a cotação total é superior a 3 pontos.²⁸

A avaliação regular da sedação é particularmente importante em RN ventilados e sedados de modo a evitar as possíveis complicações, quer decorrentes do excesso quer do défice. De acordo com a situação clínica do RN, o grau de sedação desejável é variável. A avaliação em contexto de manipulação do RN torna-se relevante para observação da reatividade a estímulos. Adicionalmente, deve também proceder-se à sua avaliação se existirem sinais de sedação inapropriada e para apreciação das medidas terapêuticas implementadas. Assim, constata-se que não é necessária uma avaliação tão regular como a recomendada na aferição da dor.²⁸ Cada parâmetro é cotado de -2 a 0 pontos, pelo que o valor final pode variar entre -10 e 0 pontos. Neste caso, não é necessário realizar a correção para a idade gestacional. Uma pontuação de zero corresponde a ausência de sinais de sedação, entre -2 e -5 pontos o RN encontra-se levemente sedado e entre -5 e -10 pontos está profundamente sedado.^{30,31}

3.5 Outras escalas de avaliação de dor em recém-nascidos

Para além das escalas atrás explicitadas, existe uma variedade de outras escalas de avaliação da dor que podem ser aplicadas ao RN e utilizadas em ambiente de UCIN noutros países. Compete a cada centro de prestação de cuidados aos RN adotar protocolos de abordagem da dor,

nos quais se definem as escalas que devem ser aplicadas, tendo em consideração a melhor evidência científica e a situação clínica do RN. Deste modo, são explicadas de seguida as escalas utilizadas nos artigos abordados nos capítulos subsequentes.

A *Douleur Aigue du Nouveau-né* (DAN) (anexo – tabela VI) foi concebida para avaliar a dor em procedimentos dolorosos em RN de termo.²⁷

Inclui apenas três parâmetros comportamentais (resposta facial, movimento dos membros e expressão vocal da dor). Cada parâmetro é cotado de 0 a 3 pontos, com exceção da resposta facial que é cotada até 4 pontos. A pontuação final varia entre 0 a 10 pontos.²⁷

Esta escala é uma das mais utilizadas, mas não permite a avaliação da dor prolongada.^{24,27} Dado que apenas é constituída por parâmetros comportamentais, é de fácil aplicação na prática clínica. No entanto, a aferição da resposta facial pode ser complicada, principalmente na diferenciação entre uma alteração ligeira e moderada.¹⁰

A escala *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability* (FLACC) (anexo – tabela VII) está aprovada em RN de termo e pré-termo e em crianças até aos três anos de idade em Unidades de Cuidados Intensivos. Segundo a DGS, é a escala recomendada em crianças com menos de quatro anos ou crianças sem capacidade para verbalizar.²³ Pode ser utilizada na avaliação da dor aguda associada a procedimentos, da dor prolongada e da dor pós-operatória.²⁴

Esta escala é composta por cinco parâmetros comportamentais, correspondentes ao nome da própria escala (expressão facial, movimentos dos membros inferiores, atividade corporal, choro e dificuldade em consolar). Cada indicador é cotado de 0 a 2 pontos, com uma pontuação final total de 10 pontos.²³ Dado que se trata de uma escala comportamental, a sua aplicabilidade na prática clínica é relativamente simples.

4. *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* e outros instrumentos de avaliação da dor

A procura de novos instrumentos de avaliação da dor em RN ganhou particular interesse nos últimos anos. Apesar da existência de uma grande variedade de escalas de dor, a ausência de um consenso em relação à mais adequada a utilizar neste grupo etário obrigou a um investimento em ferramentas inovadoras. A principal finalidade destas tecnologias é aumentar a objetividade na avaliação da dor em RN, tendo como base diferentes mecanismos relacionados com a sua fisiopatologia. Algumas apresentam como princípio a análise do SNA, tais como a variabilidade da FC e a condutância cutânea. Outras utilizam mecanismos baseados na atividade cerebral cortical, como o eletroencefalograma, a ressonância magnética funcional e a espectroscopia por infravermelho próximo ou *near-infrared spectroscopy* (NIRS). Existem ainda biomarcadores da dor, como o cortisol e outras hormonas de stress, cuja aplicabilidade na prática clínica é irrelevante pela sua impraticabilidade no quotidiano.³

A monitorização de forma contínua e em tempo real, bem como a possibilidade de utilização em RN sob anestesia geral, conferem a estes recursos uma vantagem adicional quando comparados com as escalas de dor. No entanto, verifica-se que poucas vezes são aplicados na prática médica, direcionando-se mais comumente a sua utilização para a investigação. Deste modo, torna-se relevante reconhecer a importância e a utilidade destes novos instrumentos na atividade clínica.

A condutância cutânea, um dos métodos baseado na análise do SNA, apresenta como fundamento a capacidade que a pele apresenta em permitir a passagem de corrente elétrica, a qual é influenciada pela sudação. A estimulação das glândulas sudoríparas durante um estímulo simpático provoca um aumento da sudorese, particularmente palmar e plantar. O suor, sendo um bom condutor de eletricidade devido aos eletrólitos presentes, possibilita uma diminuição da resistência da pele e, conseqüentemente, um aumento da sua condutância. No entanto, de ressalvar que estímulos não nódicos podem ativar uma resposta simpática, culminando num aumento da condutância cutânea não relacionada com a dor.^{32,33}

A NIRS apresenta como princípio a variação na absorção da luz infravermelha pela hemoglobina oxigenada e desoxigenada, avaliando a saturação regional de oxigénio, o que permite inferir sobre a hemodinâmica local. No caso da avaliação da dor, possibilita a inferência sobre a hemodinâmica cortical. As alterações na absorção da luz pela hemoglobina oxigenada decorrentes do aumento do fluxo sanguíneo cerebral refletem um incremento da atividade cortical regional que,

por sua vez, pode traduzir uma medida indireta da intensidade da dor. Se por um lado estas transformações hemodinâmicas podem ocorrer mesmo na ausência de alterações comportamentais, por outro são amplamente influenciadas por múltiplos fatores internos e externos, como o movimento e a presença de determinados fármacos.^{34,35}

O eletroencefalograma e a ressonância magnética funcional, sendo também instrumentos que avaliam a atividade cortical, são tecnologias que exigem conhecimentos específicos e longos períodos de tempo para a sua execução, pelo que a sua aplicabilidade se torna reduzida. O eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) está a ganhar cada vez mais importância na avaliação da sedoanalgesia em RN, podendo ser uma área de interesse também na aferição da dor.

A variabilidade da FC, princípio no qual se baseia o NIPE, tem como fundamento a oscilação dos intervalos de tempo entre dois batimentos cardíacos, convencionalmente denominado por intervalo RR. Reflete uma das alterações fisiológicas que ocorre sob a influência do SNA durante um estímulo doloroso. De facto, existe uma correlação entre o SNA e as vias nociceptivas, uma vez que a ativação cortical por estímulos dolorosos resulta em respostas autonómicas com influência em diferentes sistemas, nomeadamente a nível cardiovascular.^{36,37}

A variabilidade da FC depende do equilíbrio entre os tónus simpático e parassimpático no nó sinusal. Pode ser analisada tendo em consideração diferentes domínios, particularmente o temporal, a entropia e a frequência. Através da análise espectral pela transformação de Fourier é possível estudar os intervalos RR no domínio da frequência, medida em hertz (Hz).³⁸ Após o bloqueio farmacológico seletivo de recetores dos sistemas simpático e parassimpático foi possível concluir que frequências acima de 0,15 Hz (entre 0,15 Hz e 0,40 Hz) correspondem exclusivamente à atividade parassimpática, denominando-se variabilidade da FC de alta frequência ou *high frequency* (HF). Por outro lado, valores de frequência inferiores a 0,15 Hz (entre 0,04 Hz e 0,15 Hz) refletem um predomínio da atividade simpática sobre a parassimpática, designando-se por variabilidade da FC de baixa frequência ou *low frequency* (LF).^{36,37}

A estratificação da frequência nestes dois grupos permite inferir sobre fatores que influenciam a variabilidade da FC. A atividade parassimpática é sobretudo determinada pela arritmia sinusal respiratória mediada pelo nervo vago. Cada ciclo respiratório induz uma variação no tónus parassimpático através do nervo vago, que se reflete diretamente no nó sinusal com aumento da variabilidade da FC.^{12,36} Por outro lado, na presença de dor, desconforto, medo ou ansiedade, há uma diminuição do estímulo vagal com conseqüente diminuição da variabilidade da FC, particularmente da gama HF.^{36,37}

A aplicação deste princípio em RN pré-termo pode estar comprometida. Devido à imaturidade do SNA, há um desequilíbrio entre os tónus simpático e parassimpático, o que culmina numa menor variabilidade da FC, desvalorizando assim a provável utilidade deste instrumento neste grupo etário.^{12,38,39} Todavia, pode ser vantajoso como complemento de avaliação da maturação do SNA a longo prazo.⁴⁰

O NIPE resulta de uma adaptação do índice analgesia/nociceção ou *analgesia nociception index* (ANI) utilizado em idade adulta e pediátrica. Através do mecanismo previamente descrito avalia a atividade parassimpática, permitindo a aquisição de informação em tempo real, de forma contínua, não invasiva e independente do utilizador. A sua aplicabilidade está aprovada, desde a 26ª semana de idade gestacional até aos dois anos de idade, na avaliação do conforto e desconforto e na monitorização da dor aguda e prolongada.^{11,41} Para além da sua utilidade em Unidades de Cuidados Intensivos, neonatais e pediátricos (UCIP), pode ainda ser empregado na avaliação da dor intra- e pós-operatória, apesar de ainda não estar validado para este fim.⁴²⁻⁴⁵

Tendo em consideração a essência do mecanismo no qual se baseia o NIPE, torna-se importante realçar que o mesmo não pode ser aplicado em situações em que o ritmo cardíaco não seja sinusal, em transplantados cardíacos e na presença de fármacos que afetem o nó sinusal.⁴¹

O monitor do NIPE encontra-se conetado ao sistema de monitorização multiparamétrico, não requerendo, por esse motivo, sensores suplementares. Recebe de forma contínua o sinal ECG, processando-o. Os intervalos RR do sinal ECG são reamostrados a uma frequência de 8 Hz, centrados na média e normalizados numa janela de 64 segundos. Posteriormente, é aplicado um filtro de modo a eliminar as frequências inferiores a 0,15 Hz, conservando-se assim a componente HF que reflete a atividade parassimpática. O gráfico obtido na janela de 64 segundos é dividido em quatro segmentos iguais de 16 segundos e é determinada a área sob a curva (AUC) tendo em conta os valores máximos e mínimos locais (anexo – figura 1). A AUC mais pequena (AUC_{min}) é utilizada no cálculo do índice NIPE, que resulta da equação $NIPE = 100 \times (5,1 \times AUC_{min} + 1,2) / 12,8$, em que os valores 5,1 e 1,2 foram definidos empiricamente para uma boa correlação com a informação visual e o valor 12,8 corresponde à AUC total.^{11,41}

O índice NIPE é calculado numa escala de 0 a 100 e reflete o tónus parassimpático, em que quanto maior o seu valor, maior o nível de conforto. O valor é calculado a cada segundo, sendo apresentado sob duas formas: NIPE instantâneo ($NIPE_i$), que corresponde ao valor no preciso momento, e NIPE médio ($NIPE_m$), que corresponde à média dos valores nos últimos vinte minutos.^{11,41}

No ecrã principal do monitor do NIPE (anexo – figura 2) visualiza-se o sinal ECG, o NIPE_m ao longo do tempo sob a forma de um gráfico, o respetivo valor numérico em associação com uma coluna representativa da gama de valores e o indicativo da qualidade do sinal. O NIPE_m é representado no gráfico a cor azul e no momento em que ocorre uma variação súbita do valor, é revelado o NIPE_i a cor vermelha. Em janelas opcionais é ainda possível visualizar o gráfico do NIPE_i ao longo do tempo e os registos do índice nas últimas 72 horas.⁴¹

Em Neonatologia, o NIPE e os restantes instrumentos surgem com o intuito de auxiliar ou mesmo substituir as escalas de avaliação da dor em RN, dado que se tratam de ferramentas que poderão colmatar as lacunas evidenciadas pelas escalas de dor. Por esse motivo, a análise da utilidade destes recursos na prática clínica é essencial para que possam ser implementados o mais adequadamente possível, tendo em consideração o RN e a situação clínica em causa.

5. *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* na avaliação da dor em procedimentos

A avaliação da dor associada a procedimentos invasivos é uma obrigação em Unidades de Cuidados Intensivos, particularmente na UCIN. Adicionalmente, a implementação de medidas farmacológicas e não farmacológicas, assim como a monitorização destas estratégias, configuram uma abordagem multimodal da dor, contribuindo para um melhor controlo da mesma.

A evidência científica atual da utilidade do NIPE na avaliação da dor aguda em RN é ainda escassa e, inclusivamente, discrepante. Deste modo, foram selecionados dez estudos, dos quais foram incluídos quatro de acordo com os critérios de inclusão indicados. Estes estudos não só avaliam a aplicabilidade do NIPE na prática clínica, como também estabelecem a sua comparação com determinadas escalas de dor. Dos seis artigos excluídos, três relacionavam-se com a aferição da dor prolongada, um com a dor pós-operatória e outros dois averiguavam o NIPE no intraoperatório em crianças até aos dois anos.

No primeiro artigo selecionado, **Cremilleux** et al. analisaram a relação entre o parâmetro NIPE_i e as escalas de dor DAN e PIPP-R em 29 RN pré-termo sujeitos a procedimentos dolorosos, com idade gestacional superior a 26 semanas (média 29,9 ± 4,2 semanas). O NIPE_i e o valor da escala DAN foram obtidos cinco minutos antes (T1), durante (T2) e três minutos após (T3) as intervenções, enquanto a escala PIPP-R apenas foi aplicada no momento T2. A amostra foi separada em dois grupos tendo em conta o valor das escalas de dor em T2, correspondendo aos seus extremos: “sem dor” (DAN < 2/10 e PIPP-R < 6/21) e “dor severa” (DAN > 6/10 e PIPP-R > 10/21).⁴⁶

Cada grupo foi comparado com o respetivo valor do NIPE_i em T2, verificando-se que não existe uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,33$). Quando analisada a relação de cada escala da dor individualmente com o NIPE_i em T2, constatou-se também a inexistência de uma relação significativa (DAN e NIPE_i: $p = 0,46$; PIPP-R e NIPE_i: $p = 0,09$). Para além disso, observou-se ainda que não houve uma variação significativa do NIPE_i entre os períodos T1, T2 e T3, ao contrário do que ocorreu com a escala DAN, demonstrando-se também a ausência de correlação entre o NIPE_i e a DAN ($r^2 = 0,028$, $p = 0,3922$). Os investigadores concluíram que o NIPE_i parece não ser fidedigno na avaliação da dor aguda em RN pré-termo, afirmando que outros índices relacionados com a variabilidade da FC poderão apresentar particular interesse neste grupo etário.⁴⁶

A ausência de modificação do NIPE_i ao longo do tempo, bem como a inexistência de relação com as escalas de dor utilizadas, afastam a possível utilidade deste parâmetro na avaliação da dor aguda em RN pré-termo no momento exato da respetiva intervenção. De facto, sendo o NIPE_i um

indicador instantâneo, seria de esperar a sua variação imediata com o estímulo nócico, o que se demonstraria relevante para uma avaliação direta e em tempo real da dor.

Num outro estudo, **Gendras** et al. avaliaram a relação entre o parâmetro NIPE_i e a escala PIPP-R em 90 RN pré-termo, entre as 25 semanas e as 35 semanas mais 6 dias (média 30,9 ± 2,8 semanas), submetidos a procedimentos invasivos. O valor do NIPE_i foi obtido de forma contínua, enquanto o valor da escala PIPP-R foi registado a cada trinta segundos desde os dois minutos anteriores até aos dois minutos após a intervenção.⁴⁷

Verificou-se que o valor mais elevado da escala PIPP-R ocorreu durante o procedimento doloroso, enquanto o valor mais baixo do NIPE_i apenas surgiu 90 segundos após a intervenção. No entanto, constatou-se que em RN do sexo feminino e naqueles com idade gestacional igual ou superior a 32 semanas, o valor mínimo do NIPE_i ocorreu 60 segundos após o procedimento. Por outro lado, não foi identificada uma correlação estatisticamente significativa entre o NIPE_i e a escala PIPP-R. Os investigadores concluíram, mais uma vez, que o NIPE_i não é suficiente para a avaliação da dor aguda em RN pré-termo. Apesar disso, devido ao seu elevado valor preditivo negativo (> 80%), o NIPE_i pode ser utilizado na exclusão de dor severa (PIPP-R > 10).⁴⁷

As conclusões do estudo de Gendras et al. estão de acordo com o de Cremilleux et al., o que desvaloriza novamente a possibilidade de utilização do NIPE_i na avaliação da dor aguda associada a procedimentos dolorosos em RN pré-termo. Apesar da ausência de relação entre o NIPE_i e a escala PIPP-R, foi possível averiguar uma diminuição do valor do NIPE_i 90 segundos após a intervenção, ao contrário do que ocorreu no estudo de Cremilleux et al., no qual não houve variação do NIPE_i ao longo do tempo. Por outro lado, este estudo provou que o NIPE_i apresenta um elevado valor preditivo negativo na exclusão dor severa.

O estudo de **Okur** et al. teve como objetivo a avaliação da perceção da dor com recurso ao NIPE_m e à escala PIPP. A amostra era constituída por 14 RN pré-termo, entre as 26 e as 32 semanas de idade gestacional (média 29,1 ± 1,5 semanas), que foram submetidos a dois tipos diferentes de terapêutica com surfactante: intubação, surfactante, extubação (INSURE) e terapêutica com surfactante minimamente invasiva (MIST). O valor do NIPE_m foi obtido de forma contínua antes, durante e após a administração do surfactante, enquanto o valor da escala PIPP apenas foi calculado durante o respetivo procedimento.⁴⁸

Neste estudo não foi demonstrada uma variação estatisticamente significativa entre o valor da PIPP dos dois grupos (INSURE = 10; MIST = 10; $p = 0,053$), em oposição ao que ocorreu com o NIPE_m (INSURE = 52; MIST = 56; $p = 0,038$) durante a intervenção. Deste modo, um valor do NIPE_m mais elevado na MIST permite inferir sobre um menor grau de dor associado a esta técnica, pelo

que os investigadores concluíram que se deve optar por esta técnica em detrimento da INSURE. Constatou-se, ainda, que existe uma correlação significativa entre os valores do NIPE_m e da escala PIPP durante a administração do surfactante ($r^2 = -0,811$, $p < 0,0001$). Pelo contrário, nos períodos anterior ($p = 0,805$) e posterior ($p = 0,053$) aos procedimentos, o NIPE_m não variou significativamente entre os dois tipos de técnicas.⁴⁸

No caso deste estudo de Okur et al., o indicador utilizado foi o NIPE_m, tendo sido averiguada uma correlação estatisticamente significativa entre este indicador e a escala PIPP. A discrepância dos resultados em relação aos artigos previamente analisados pode resultar não só da utilização do parâmetro NIPE_m em vez do NIPE_i, como também do tamanho reduzido da amostra. Para além disso, a variação significativa do NIPE_m apenas durante a administração do surfactante permitiu concluir que a técnica MIST é menos dolorosa em RN pré-termo.

No artigo de **Walas** et al., o NIPE_i foi utilizado na avaliação de 33 doentes internados na UCIN/UCIP sujeitos a estímulos dolorosos, com idade média de 25 ± 26 dias e idade gestacional média de $34,3 \pm 4,7$ semanas. Concomitantemente, foram aplicadas determinadas escalas comportamentais de dor de acordo com a idade do doente, tendo sido optado pela PIPP em RN pré-termo, NIPS em RN de termo até aos dois meses e FLACC nos restantes lactentes. O NIPE_i foi obtido um minuto antes (T0) e no primeiro (T1), segundo (T2) e terceiro (T3) minutos após o procedimento doloroso, sendo ainda registado o seu valor mínimo neste período (T4). As escalas de avaliação de dor foram aplicadas após a intervenção. A amostra foi dividida em três grupos de acordo com o valor das escalas de dor: “sem dor / dor ligeira” (PIPP 0-6, NIPS 0-3, FLACC 0-3), “dor moderada” (PIPP 7-12, NIPS 3-4, FLACC 4-6) e “dor severa” (PIPP > 12, NIPS > 4, FLACC > 6).⁴⁹

Os investigadores demonstraram que o NIPE_i reduziu significativamente em T1, T2 e T3 em comparação com T0 tendo em conta a amostra total. No entanto, quando se considerou a análise individual de cada grupo, constatou-se que apenas no grupo “dor severa” se verificou uma redução notável do NIPE_i entre T0 e T1. Adicionalmente, uma diminuição significativa do NIPE_i entre T0 e T4 foi detetada nos grupos “dor moderada” e “dor severa”. A AUC ROC entre T0 e T4 foi de 0,767 para a amostra total e 0,791 para o grupo “dor severa”, o que demonstra uma elevada sensibilidade e especificidade do NIPE_i em detetar estímulos nódicos. Foi ainda constatado que o valor do NIPE_i mais baixo é atingido mais rapidamente quanto maior a intensidade da dor, demorando 72 segundos no grupo “dor severa”, 111 segundos no grupo “dor moderada” e 157 segundos no grupo “sem dor / dor ligeira”. Concluíram, assim, que o valor mínimo do NIPE_i no período de três minutos após o procedimento doloroso parece ser o parâmetro mais distintivo, podendo ser utilizado na prática clínica para avaliação de rotina da dor.⁴⁹

Este estudo mostrou uma redução significativa do NIPE_i ao longo dos três minutos após o procedimento doloroso, sendo mais importante nos grupos com maior intensidade de dor, o que é discrepante relativamente aos achados do estudo de Cremilleux et al, que não demonstrou variação ao longo do tempo. Para além disso, constatou-se ainda que quanto maior a intensidade da dor, mais rapidamente o NIPE_i atinge o seu valor mais baixo, com uma média de 72 segundos para o grupo “dor severa”, o que se encontra de acordo com os resultados de Gendras et al., que determinaram um período de tempo de 90 segundos.

Numa perspetiva de compilação dos artigos selecionados, em primeiro lugar, é necessário salientar que o tamanho das amostras utilizadas em cada estudo é relativamente reduzido, pelo que os resultados obtidos poderão não ser representativos da prática clínica real. Por outro lado, com exceção do estudo de Walas et al., as amostras são exclusivamente constituídas por RN pré-termo, o que poderá comprometer a extrapolação dos dados para a população geral de RN devido às suas particularidades em relação à maturidade do SNA. Em relação ao estudo de Walas et al., algumas limitações que podem comprometer a sua viabilidade são a inclusão de RN de várias idades cronológicas.

Em relação às intervenções realizadas, os estudos recorreram a procedimentos invasivos de variados tipos que, conseqüentemente, culminam em diferentes respostas dolorosas de intensidades distintas. Cremilleux et al. e Walas et al. analisaram a dor em RN sujeitos a testes capilares de glicemia, injeções subcutâneas e intramusculares, punções venosas e arteriais, aspiração traqueal e punção lombar. Gendras et al. apenas avaliaram punções do calcanhar, enquanto Okur et al. investigaram duas técnicas distintas de administração de surfactante. Como tal, os resultados obtidos poderão ser distintos tendo em conta os procedimentos estudados.

A utilização do parâmetro NIPE_i foi unânime, com exceção do estudo de Okur et al. que recorreu ao NIPE_m. De facto, Okur et al. demonstraram uma relação estatisticamente significativa entre NIPE_m e a escala PIPP ao contrário dos restantes investigadores, o que poderá provavelmente ser justificado pelo tipo de procedimento analisado, pelo parâmetro do NIPE utilizado e pelo reduzido tamanho da amostra.

No que concerne os resultados obtidos, constata-se que há discrepância entre os estudos. Cremilleux et al. e Gendras et al. não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre o NIPE_i e as escalas de avaliação de dor utilizadas (DAN e PIPP-R), enquanto Okur et al. mostraram uma relação entre NIPE_m e a escala PIPP. Por outro lado, enquanto Cremilleux et al. não encontraram uma variação do NIPE_i ao longo do tempo, Gendras et al. e Walas et al. comprovaram que há uma diminuição do NIPE_i com o tempo. Adicionalmente, constataram que esta redução é

particularmente notável nos primeiros três minutos após o procedimento, sendo tão mais significativa quanto maior a intensidade da dor. Walas et al. provaram ainda que esta diminuição do NIPE_i é tanto mais rápida quanto maior a intensidade da dor avaliada com recurso às escalas. Por último, devido ao seu elevado valor preditivo negativo, Gendras et al. demonstraram que o NIPE_i pode ser utilizado para excluir dor de elevada intensidade e Walas et al. concluíram ainda que o NIPE_i apresenta elevada sensibilidade e especificidade para detetar estímulos nódicos.

O tipo de parâmetro a utilizar (NIPE_i versus NIPE_m) e o momento de avaliação do mesmo (durante versus após o procedimento) parecem ser os critérios mais relevantes a ter em consideração. Por outro lado, a intensidade da dor poderá também influenciar os resultados, parecendo existir uma maior correlação entre a dor mais intensa e a variação do índice NIPE.

A utilização do NIPE na avaliação da dor aguda em RN sujeitos a procedimentos dolorosos permanece duvidosa. A inexistência de um valor de corte para a dor também dificulta esta abordagem. Por esse motivo, mais estudos serão necessários para avaliar a efetividade deste instrumento na avaliação da dor aguda em RN na prática clínica.

6. *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* na aferição do conforto

O conforto dos RN internados em UCIN é um dever e uma obrigação de todos os profissionais de saúde, que devem estar consciencializados para a sua importância. A sensação de bem-estar e de comodidade, aliada a todos os cuidados necessários à condição clínica do próprio RN, são essenciais para que se garanta um desenvolvimento e crescimento apropriados e dignos.

Com o objetivo de aumentar os níveis de conforto dos RN, determinadas medidas comportamentais e ambientais podem ser implementadas na prática clínica, como a redução do ruído sonoro, o controlo da intensidade luminosa, a diminuição do número de manipulações do RN e o agrupamento das intervenções para possibilitar períodos de repouso. Estas condutas podem e devem ser aplicadas em todas as ações do quotidiano, seja na realização dos cuidados básicos diários, seja durante exames complementares de diagnóstico ou procedimentos invasivos. Para além destas medidas, outras intervenções mais específicas também podem ser utilizadas com o mesmo intuito. Estas são baseadas em determinados posicionamentos do RN, como o método canguru e a técnica de contenção, ou em estímulos sensitivos, como os auditivos (através da leitura ou da música) e os táteis (através da massagem ou do toque). A própria amamentação ou mesmo a sucção não-nutritiva podem também ser utilizadas como medidas adicionais. A participação dos progenitores em qualquer umas destas técnicas é amplamente recomendada.^{8,14,28}

O NIPE como ferramenta que possibilita a aquisição e a transmissão contínua e em tempo real de informação está também aprovado na avaliação do bem-estar, sendo considerado um índice igual a 57 como o valor limite do conforto. Comparativamente com a avaliação da dor em procedimentos, verifica-se que existe uma maior evidência da utilização no NIPE na aferição do conforto e uma maior concordância entre os estudos selecionados. Foram selecionados nove artigos, dos quais foram incluídos seis de acordo com os critérios de inclusão indicados. Estes artigos abordam a aplicabilidade no NIPE em algumas das técnicas específicas de promoção do bem-estar dos RN. Dos três artigos excluídos, um relacionavam-se com RN sob ventilação invasiva, outro incluía RN, lactentes e crianças até aos três anos sob ventilação invasiva e o terceiro envolvia lactentes dos três aos seis meses.

Uma das intervenções específicas é o método canguru, que consiste na colocação do RN em posição ventral na região torácica do cuidador em contacto pele-a-pele. Esta técnica permite a estabilização das funções vitais, nomeadamente pela manutenção da temperatura corporal e regularidade da frequência respiratória. Para além disso, apresenta ainda como vantagens a

promoção do vínculo progenitor-filho, a redução do consumo energético e a estimulação multissensorial através do tato, do olfato e da audição. Em RN pré-termo, o método canguru possibilita ainda uma melhor maturação do SN parassimpático.⁵⁰⁻⁵²

No primeiro estudo selecionado, **Butruille** et al. estudaram o efeito do contacto pele-a-pele com a mãe em 22 RN com idade gestacional entre as 26 semanas e as 29 semanas e 3 dias (média 27 semanas e 2 dias). O índice NIPE foi registado desde os trinta minutos anteriores até aos trinta minutos após o contacto.⁵³

Os investigadores analisaram o índice NIPE tendo em consideração o seu valor basal (trinta minutos antes do contacto) e a sua variação (diferença entre o valor durante o contacto e o valor basal) e concluíram que existe uma correlação significativa entre o índice NIPE basal e a sua variação durante o contacto pele-a-pele ($p = 0,001$). Verificaram que para valores basais inferiores a 57, a variação do NIPE foi positiva, ou seja, o índice aumentou durante o contacto ($p = 0,024$), o que confere um aumento da atividade parassimpática e, conseqüentemente, do conforto durante este período. Contrariamente, valores basais iguais ou superiores a 57 associaram-se a uma variação do NIPE negativa, ou seja, o índice NIPE diminuiu durante o contacto; no entanto, esta variação não foi estatisticamente significativa.⁵³

Este estudo demonstrou que os RN mais desconfortáveis antes do contacto pele-a-pele, com um índice basal < 57 , apresentaram um aumento dos níveis de conforto durante o contacto. Contrariamente, naqueles que se encontravam mais confortáveis no início, com um índice basal ≥ 57 , não houve alteração importante no NIPE durante o contacto. Deste modo, verifica-se que o impacto do contacto pele-a-pele no tónus parassimpático é dependente do conforto prévio do RN.

Uma outra técnica utilizada com o intuito de aumentar o bem-estar é a exposição a estímulos auditivos. Estes são importantes para o normal desenvolvimento dos RN, dado que a sua ausência pode interferir com a maturação de diferentes áreas, especialmente da linguagem. Deste modo, é recomendado que estejam presentes desde o início da vida, nomeadamente através da leitura, pelos pais ou terceiros, ou através da música. O impacto dos estímulos auditivos na estabilidade dos parâmetros fisiológicos e comportamentais dos RN é notório, tanto a curto prazo com normalização dos sinais vitais, redução do tempo de choro e aumento do período de sono, como a longo prazo com repercussão no comportamento alimentar, no ganho ponderal e no normal desenvolvimento cognitivo e da linguagem.⁵⁴

Um estudo de **Morales-Betancourt** et al. pretendeu avaliar o nível de conforto de 29 RN pré-termo entre as 23 semanas e 6 dias e as 34 semanas (média 28 semanas e 5 dias), antes e após

uma sessão de música ao vivo. Estes foram distribuídos em dois grupos consoante o tipo de posicionamento: “método canguru” e “incubadora”. O índice NIPE foi registado desde os dez minutos antes até aos dez minutos após a sessão musical.⁵⁵

Os investigadores constataram que não houve diferenças significativas no índice NIPE antes e após a sessão de música em cada um dos grupos (“Incubadora”: $p = 0,31$; “Método canguru”: $p = 0,98$). Comparando os dois grupos, verificaram que o nível de conforto é significativamente mais elevado no grupo “método canguru”, tanto antes ($p = 0,02$) como após ($p = 0,0001$) a sessão. Deste modo, concluíram que a música foi bem tolerada pelos RN dos dois grupos, dado que houve uma manutenção dos seus níveis de conforto, constatado pela ausência de variação do índice NIPE.⁵⁵

Este estudo permitiu demonstrar que o método canguru se encontra associado a um nível de conforto mais elevado em comparação com os RN que permaneceram na incubadora. Mais uma vez, o NIPE comprovou um aumento da atividade parassimpática associada ao contacto pele-a-pele. Pelo contrário, a sessão de música não influenciou o bem-estar dos RN independentemente do grupo a que pertenciam, uma vez que não houve variação do índice NIPE antes e após a sessão. Deste modo, a música parece não alterar o conforto. No entanto, devido aos seus múltiplos benefícios no desenvolvimento, pode ser considerada um importante aliado na recuperação e respetivo desenvolvimento dos RN.

A técnica de contenção, uma outra intervenção específica, consiste na colocação do RN em postura fletida, idêntica à posição fetal, através da flexão dos membros e da cabeça e com as mãos livres para poderem chegar à boca, possibilitando a sucção. Esta técnica pode ser realizada com recurso a um lençol ou manualmente. Deste modo, para além do posicionamento em si, o estímulo tátil é também um importante indicador neste procedimento. Das vantagens desta intervenção destaca-se a estabilização dos parâmetros fisiológicos e comportamentais dos RN, principalmente na manutenção dos sinais vitais e da evicção da desorganização motora.⁵⁶

Alexandre et al. estudaram a variação do índice NIPE em 10 RN pré-termo, com idade entre 30 semanas e 4 dias e as 33 semanas e 2 dias (média 33 semanas), durante a técnica de contenção associada à voz humana (voz materna e de terceira pessoa). O registo do índice NIPE foi iniciado dez minutos antes do início da técnica até aos dez minutos após a experiência. Os RN permaneceram no leito e uma história foi lida, pela mãe ou por uma terceira pessoa, durante cinco minutos. O procedimento foi repetido cerca de seis horas depois, sendo a leitura da história realizada pela outra pessoa, ou seja, pela mãe ou terceira pessoa conforme a seleção inicial.⁵⁷

Os investigadores constataram que o índice NIPE aumentou de um valor basal médio de 62 (variação entre 56 e 66) para 74 (variação entre 61 e 81) quando o procedimento era realizado sob a voz de uma terceira pessoa, o que é estatisticamente significativo ($p = 0,009$). O mesmo sucedeu quando a história foi lida pela mãe, aumentando o índice de um valor basal médio de 55 (variação entre 51 e 60) para 69 (variação entre 65 e 73), o que também é estatisticamente significativo ($p = 0,005$). Quando comparadas as duas vozes (mãe e terceira pessoa), constatou-se que não houve uma variação significativa, sendo os valores basais e variações respetivas semelhantes.⁵⁷

Este estudo de Alexandre et al. permite inferir sobre a melhoria do bem-estar de RN pré-termo expostos à voz humana, materna ou de terceira pessoa, durante a técnica de contenção. Apesar da variação estatisticamente significativa do índice NIPE após a intervenção, de facto não é possível concluir se o aumento do conforto se relaciona com a técnica de contenção, com a voz humana ou se resulta de uma combinação de ambas. Por esse motivo, um estudo que avalie cada uma destas metodologias individualmente seria necessário para um melhor esclarecimento.

As várias intervenções específicas realizadas com vista a aumentar o conforto dos RN também podem ser utilizadas no contexto de determinados meios complementares de diagnóstico, como é exemplo o ecocardiograma funcional. Este exame é realizado por neonatologistas experientes e tem como principal indicação a determinação da estabilidade hemodinâmica de RN com risco de compromisso hemodinâmico. Devido à sua aplicação precoce na vida de um RN, alguns problemas se erguem acerca do possível desconforto proporcionado.⁵⁸

No estudo de **Kaar** et al., o nível de desconforto associado à realização de ecocardiograma funcional foi investigado em 16 RN pré-termo com idade gestacional inferior a 32 semanas (média 29 semanas e 4 dias \pm 2 semanas e 2 dias) ou peso ao nascimento inferior a 1500 gramas (média 1183 ± 310 gramas). O índice NIPE, a FC e a SpO₂ foram registados antes, durante e após o exame complementar de diagnóstico.⁵⁹

O índice NIPE, de um nível basal médio de 56,82, aumentou um valor médio de 3,49 ($\pm 9,08$) durante a realização do ecocardiograma funcional, o que é indicativo de um aumento do bem-estar dos RN. Por outro lado, a FC aumentou 4,67 batimentos por minuto (bpm) ($\pm 9,08$ bpm) e a SpO₂ diminuiu 0,27 % ($\pm 2,53$ %), o que é indicativo de um aumento dos níveis de *stress*. Deste modo, não há uma relação concordante entre o aumento do índice NIPE e as alterações observadas na FC e na SpO₂, pelo que os investigadores concluíram que o índice NIPE não pode ser utilizado para avaliar os níveis de desconforto agudo em RN pré-termo, como o que acontece durante a realização de exames complementares de diagnóstico.⁵⁹

Neste estudo, Kaar et al. não recorreram à análise estatística para averiguar se existia uma variação significativa quer nas alterações individuais de cada parâmetro (índice NIPE, FC e SpO₂), quer na sua inter-relação. Deste modo, as conclusões retiradas pelos investigadores carecem de uma melhor explicação, dado que podem não ser representativas do estudo apresentado.

O estudo de **Gautheyrou** et al. teve como objetivo a análise do efeito da técnica de contenção no conforto de RN submetidos a ecocardiograma funcional. A amostra era constituída por 50 RN pré-termo com idade gestacional entre 26,6 e 29 semanas (média 28 semanas). Os RN foram divididos em dois grupos: “grupo A”, que realizou primeiro o ecocardiograma com recurso à técnica de contenção e depois pelo método convencional; “grupo B”, no qual a ordem foi invertida. O índice NIPE, a FC e a SpO₂ foram registados desde os dez minutos prévios ao primeiro exame até ao final do segundo e a escala DAN foi aplicada durante a realização de cada ecocardiograma.⁵⁸

Os investigadores concluíram que o índice NIPE não apresentou uma variação estatisticamente significativa entre a técnica de contenção e o método convencional, quer no grupo A ($p = 0,78$), quer no grupo B ($p = 0,62$), quer na amostra total ($p = 0,74$). Contrariamente, a variação média da FC foi significativa entre os dois métodos tendo em conta a amostra total ($p = 0,03$), com uma menor variação na técnica de contenção. A pontuação da escala DAN também variou significativamente entre as duas técnicas no grupo A ($p = 0,03$), no grupo B ($p = 0,006$) e na amostra total ($p < 0,001$), apresentando valores mais baixos durante a técnica de contenção.⁵⁸

Neste estudo, o índice NIPE não variou significativamente entre a técnica de contenção e o método convencional aplicados durante a realização de ecocardiograma funcional. Pelo contrário, a escala DAN apresentou valores mais baixos durante a técnica de contenção, o que permite inferir sobre um maior grau de conforto. No entanto, os resultados obtidos na variação da pontuação da escala DAN podem estar comprometidos, uma vez que a técnica de contenção implica a imobilidade das extremidades, sendo este um dos parâmetros a avaliar nesta escala. Por outro lado, verifica-se ainda que não há ocultação da técnica a ser utilizada quer para os neonatologistas que realizaram o ecocardiograma, quer para os enfermeiros que aplicaram a escala DAN, o que também poderá enviesar os resultados da pontuação da escala.⁵⁸

Gautheyrou et al., tal como Kaar et al., avaliaram RN pré-termo sujeitos a ecocardiograma funcional, tendo ambos concluído que o índice NIPE não deve ser utilizado em RN com idade gestacional inferior a 32 semanas devido à imaturidade do seu SNA.^{58,59}

Tendo em vista uma análise global dos estudos selecionados, em primeiro lugar é possível constatar que o tamanho das populações estudadas é relativamente reduzido, com uma amostra

máxima de 50 RN no estudo de Gautheyrou et al. Para além disso, nestes artigos apenas se consideraram RN pré-termo, os quais apresentam as suas peculiaridades, nomeadamente um desenvolvimento incompleto do seu SNA, pelo que a extrapolação dos dados obtidos para a população geral de RN pode estar limitada.

Ao contrário do que se observou nos artigos mencionados em “NIPE na avaliação da dor em procedimentos”, nenhum estudo deste capítulo referiu qual o parâmetro do NIPE utilizado na avaliação do conforto dos RN (NIPE_i ou NIPE_m), o que também poderá influenciar os resultados e posterior aplicabilidade deste instrumento na prática clínica.

As intervenções específicas analisadas foram de vários tipos, algumas das quais estudadas em simultâneo em certos estudos. A análise conjunta destas técnicas pode comprometer os resultados se não for realizada uma avaliação individual de cada uma. Tal é evidente no estudo de Alexandre et al., no qual não foi possível determinar se o aumento do bem-estar dos RN se relaciona com a técnica de contenção ou com a voz humana. Pelo contrário, no estudo de Morales-Betancourt et al. foi possível identificar que o método canguru se associa a um aumento dos níveis de conforto, enquanto a sessão musical não influencia o bem-estar dos RN.

A ausência de uma análise estatística dos dados obtidos no estudo de Kaar et al. não permite tirar conclusões sobre os resultados apresentados. Deste modo, a sua comparação com os restantes artigos apresentados não se torna possível. Para além disso, a discrepância entre a variação do índice NIPE e dos parâmetros FC e SpO₂ também apoiam a incompatibilidade dos resultados deste estudo.

A utilização do NIPE na avaliação do conforto em RN parece ser um instrumento viável, havendo algumas variações de acordo com o tipo de técnica utilizada com o intuito de aumentar o bem-estar. Butruille et al. e Morales-Betancourt et al. constataram um aumento estatisticamente significativo do índice NIPE durante o contacto pele-a-pele, o que é preditivo de uma melhoria da comodidade dos RN. O primeiro constatou, adicionalmente, que o nível de conforto prévio do RN influencia o grau de bem-estar subsequente ao contacto pele-a-pele. Por outro lado, Morales-Betancourt et al. e Alexandre et al. avaliaram o efeito dos estímulos auditivos, o primeiro através da música e o segundo através da voz humana. Neste caso, os resultados foram discrepantes, dado que Morales-Betancourt et al. não encontraram uma variação estatística do índice NIPE com a sessão musical, enquanto Alexandre et al. constataram um aumento do índice NIPE com a voz humana. No entanto, no caso do estudo de Alexandre et al., é necessário ter em consideração a ponderação da possível influência da técnica de contenção aplicada simultaneamente. Por fim,

Gautheyrou et al. mostraram que o índice NIPE não variou significativamente entre a técnica de contenção e o método convencional em RN submetidos a um ecocardiograma funcional.

O NIPE na avaliação do conforto de RN pode estar dependente da intervenção específica utilizada no sentido de aumentar o bem-estar. A aplicabilidade do NIPE no contacto pele-a-pele parece ser relevante, enquanto na técnica de contenção e durante estímulos auditivos permanece ainda duvidoso, com discrepância entre os estudos selecionados. Para além disso, não existem estudos que avaliem o conforto dos RN através do índice NIPE durante a aplicação de determinadas medidas comportamentais e ambientais, pelo que seria importante investir nesta análise. Mais uma vez, a ausência de estudos em RN de termo também se mostra pertinente, na medida em que as diferenças fisiológicas dependente da idade gestacional influenciam os resultados, pelo que não podem ser extrapolados de forma direta para a população geral de RN.

7. Conclusões

A temática da avaliação da dor aguda em RN, particularmente dos internados em UCIN, continua controversa na atualidade, apesar da importância indubitável da abordagem da dor neste grupo etário. Se por um lado as escalas de dor são subjetivas, consumidoras de longos períodos de tempo e dependentes da idade gestacional e da situação clínica do RN, por outro os novos instrumentos baseados em mecanismos fisiopatológicos carecem de maior evidência da sua utilidade na prática clínica.

As escalas de avaliação de dor são baseadas em parâmetros comportamentais e/ou fisiológicos, diferindo em múltiplos aspetos, o que dificulta a escolha de uma escala considerada *gold standard*. A EDIN, a DAN e a FLACC são escalas puramente comportamentais, com indicadores mais específicos para a dor, sendo por isso mais acessíveis e de fácil implementação na prática clínica. No entanto, a sua aplicação torna-se prolongada e muitas vezes são subvalorizadas devido à subjetividade dos seus parâmetros. A NIPS, a PIPP / PIPP-R e a N-PASS contemplam parâmetros comportamentais e fisiológicos, apresentando indicadores mais objetivos e sensíveis, com maior benefício na determinação da dor aguda. De salientar ainda que a PIPP / PIPP-R e a N-PASS têm em consideração a idade gestacional do RN, o que confere uma vantagem adicional. Em Portugal, segundo a DGS, a EDIN é a escala de referência em UCIN, a PIPP é a que apresenta maior utilidade na avaliação da dor em procedimentos, a NIPS é a mais apropriada para RN pré-termo e de termo e a N-PASS é a única validada para RN sob ventilação assistida.

A inexistência de um consenso em relação à melhor escala a utilizar incitou a procura de novos instrumentos de avaliação de dor, sendo o NIPE uma das ferramentas que surgiu desta investigação e que tem por base a análise da variabilidade da FC. A sua utilização está aprovada na avaliação do conforto e desconforto e da dor aguda e prolongada desde as 26 semanas de idade gestacional até aos dois anos. Reflete uma estimativa do SN parassimpático, numa escala de 0 a 100, através do fornecimento de valores instantâneo e médio, de forma contínua e em tempo real.

A evidência científica da utilização do NIPE na avaliação da dor em RN submetidos a procedimentos dolorosos em UCIN é escassa e controversa. O parâmetro do NIPE a utilizar ($NIPE_i$ ou $NIPE_m$) parece ser um dos critérios mais relevantes, assim como o momento mais adequado para a avaliação do mesmo (durante ou após o procedimento). O $NIPE_i$ não apresentou uma relação estatisticamente significativa com as escalas DAN e PIPP-R, enquanto o $NIPE_m$ demonstrou uma boa correlação com a PIPP. No que concerne a variação do $NIPE_i$ com os procedimentos, esta parece ser

mais importante nos primeiros três minutos após a intervenção, sendo tão mais significativa e precoce quanto maior a intensidade da dor. A idade gestacional é ainda outro fator de extrema relevância a ter em consideração, permanecendo por demonstrar a aplicabilidade do NIPE na avaliação da dor aguda em RN pré-termo.

No que diz respeito à aferição do conforto através do NIPE, parece haver um maior fundamento da sua utilização neste contexto. No entanto, a ausência de referência do parâmetro do NIPE utilizado ($NIPE_i$ ou $NIPE_m$) dificulta a sua análise e ponderação na prática clínica. Demonstrou-se um aumento do NIPE essencialmente durante o contacto pele-a-pele. A aplicabilidade do NIPE na técnica de contenção e durante estímulos auditivos permanece questionável. O nível do conforto prévio do RN parece também influenciar a variação do NIPE, sendo mais significativa quanto menor o grau de bem-estar inicial. Mais uma vez, a idade gestacional surge como um importante condicionante da aplicação deste instrumento, dado que não foi demonstrada a utilidade do NIPE na aferição do conforto em RN com menos de 32 semanas.

Merece ainda ser referida a utilidade no NIPE na aferição do grau de sedoanalgesia e na abordagem da dor prolongada e pós-operatória dos RN. Apesar de não serem objetivos deste trabalho de revisão bibliográfica e dos respetivos estudos terem sido excluídos da análise, de facto parece haver maior evidência da aplicação deste instrumento nestes contextos clínicos. De ressaltar ainda que, em RN sob ventilação invasiva, sedados e/ou com compromisso neurológico, as escalas de avaliação de dor fornecem informação dúbia pelos parâmetros utilizados, pelo que trabalhos de investigação da potencialidade do NIPE e outros instrumentos serão importantes.

A discrepância dos resultados encontrados nos artigos escolhidos reflete alguns dos aspetos mais relevantes a ter em consideração numa análise de revisão bibliográfica. O número limitado de estudos sobre este tema, assim como as reduzidas dimensões das amostras selecionadas, são dois dos pontos mais importantes que merecem ser reportados. Neste caso em particular, a diferenciação das idades gestacionais dos RN (termo ou pré-termo), devido às suas particularidades fisiológicas, seria imprescindível para uma análise mais fidedigna da aplicabilidade do NIPE. Adicionalmente, a discriminação e análise individual de cada intervenção e medida utilizada também é um ponto que merece ser referido, uma vez que terá repercussão no resultado final da potencialidade do NIPE.

A importância da análise deste tema centra-se na incapacidade de avaliação objetiva de um parâmetro que é considerado o quinto sinal vital, particularmente numa população com características peculiares, na qual uma abordagem incorreta pode acarretar danos a curto e a longo prazo. Conclui-se que, neste âmbito, são necessários mais estudos, que tenham em consideração

os aspetos mencionados anteriormente, para uma melhor averiguação da utilidade do NIPE na aferição da dor aguda em procedimentos e do conforto de RN em UCIN. O futuro passará pela utilização de ferramentas tecnológicas que permitam, de forma não invasiva, aferir objetivamente a dor e o bem-estar dos RN, possibilitando uma abordagem dirigida e eficaz, sempre aliado e sem nunca esquecer, o bom senso clínico, fundamental em todas as atitudes médicas.

Anexos

Tabelas

Tabela I – *Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né (EDIN)*²⁶

Expressão facial	0 Rosto calmo 1 Caretas passageiras (sobrancelhas franzidas, lábios contraídos, queixo franzido, queixo trémulo) 2 Caretas frequentes, marcadas ou prolongadas 3 Crispação permanente ou face prostrada, petrificada ou acinzentada
Movimentos corporais	0 Corpo calmo 1 Agitação transitória, geralmente calmo 2 Agitação frequente, que se consegue acalmar 3 Agitação permanente, com crispação das extremidades e rigidez dos membros ou motricidade muito pobre e limitada, com corpo imóvel
Qualidade do sono	0 Adormece facilmente, sono prolongado, calmo 1 Adormece dificilmente 2 Acorda espontaneamente e frequentemente ou sono agitado 3 Não adormece
Qualidade da interação	0 Atento 1 Apreensão passageira no momento do contacto 2 Contacto difícil, grito à menor estimulação 3 Recusa do contacto, nenhuma relação possível, grito ou gemido sem a menor estimulação
Reconforto	0 Sem necessidade de reconforto 1 Acalma rapidamente com carícias, voz ou chupeta 2 Acalma dificilmente 3 Inconsolável ou com sucção desesperada

Tabela II – *Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)*²⁷

Expressão facial	0 Relaxado - face serena, expressão neutra 1 Careta - expressão facial negativa (músculos faciais tensos, sobrancelhas, queixos e maxilares enrugados)
Choro	0 Ausente - sereno, não chora 1 Choramingo - brando ou intermitente 2 Vigoroso - gritos altos, agudos, contínuos, que vão aumentando de intensidade
Respiração	0 Relaxada - padrão normal 1 Mudança na respiração - inspiração irregular, mais rápida do que o normal, sufocante, que impede a respiração
Membros superiores	0 Relaxados / Controlados - ausência de rigidez muscular, movimentos ocasionais e esporádicos 1 Flexão / Extensão - extremidades tensas, esticadas e/ou em extensão/flexão rígida e/ou rápida
Membros inferiores	0 Relaxados / Controlados - ausência de rigidez muscular, movimentos ocasionais e esporádicos 1 Flexão / Extensão - extremidades tensas, esticadas e/ou em extensão/flexão rígida e/ou rápida
Estado de vigília	0 Dorme / Calmo - calmo, tranquilo, a dormir ou acordado e estável 1 Agitado - alerta, inquieto, agitado

Tabela III – *Premature Infant Pain Profile (PIPP)*²⁷

Processo	Indicadores	0	1	2	3
	Idade gestacional	≥ 36 semanas	32 – 35 semanas e 6 dias	28 – 31 semanas e 6 dias	< 28 semanas
Observar RN 15 segundos e avaliar FC e SpO₂	Estado de alerta	Ativo / acordado Olhos abertos Movimentos faciais	Quieto / acordado Olhos abertos Sem mímica facial	Ativo / dorme Olhos fechados Movimentos faciais	Quieto / dorme Olhos fechados Sem mímica facial
Observar RN 30 segundos	FC máxima	↑ 0-4 bpm	↑ 5-14 bpm	↑ 15-24 bpm	↑ ≥ 25 bpm
	SpO₂ mínima	↓ 0-2,4%	↓ 2,5-4,9%	↓ 5-7,4%	↓ ≥ 7,5%
	Testa franzida	Ausente (0 a 9% do tempo)	Mínimo (10-39% do tempo)	Moderado (49-69% do tempo)	Máximo (≥ 70% do tempo)
	Olhos cerrados	Ausente (0 a 9% do tempo)	Mínimo (10-39% do tempo)	Moderado (49-69% do tempo)	Máximo (≥ 70% do tempo)
	Sulco nasolabial	Ausente (0 a 9% do tempo)	Mínimo (10-39% do tempo)	Moderado (49-69% do tempo)	Máximo (≥ 70% do tempo)

Tabela IV – *Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)*⁶⁰

Indicadores	0	1	2	3
Varição da FC (bpm) Basal:	0-4	5-14	15-24	> 24
Diminuição da SpO₂ (%) Basal:	0-2	3-5	6-8	> 8 ou aumento da SpO ₂
Testa franzida (segundos)	Ausente (< 3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (> 20)
Olhos cerrados (segundos)	Ausente (< 3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (> 20)
Sulco nasolabial (segundos)	Ausente (< 3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (> 20)
Idade gestacional	> 36 semanas	32 – 35 semanas e 6 dias	28 – 31 semanas e 6 dias	< 28 semanas
Estado comportamental basal	Ativo e acordado	Quieto e acordado	Ativo e a dormir	Quieto e a dormir

Tabela V – Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale (N-PASS)^{30,31}

Critérios de avaliação	Sedação		Sedação / Dor	Dor / Agitação	
	-2	-1	0	1	2
Choro / Irritabilidade	Não chora com estímulos dolorosos	Geme ou chora um pouco aos estímulos dolorosos	Sem sinais de sedação Sem sinais de dor	Choro ou irritação episódicos, consolável	Choro agudo ou silencioso contínuo, inconsolável
Estadio comportamental	Não desperta com qualquer estímulo, sem movimentos espontâneos	Desperta minimamente quando estimulado, alguns movimentos espontâneos	Sem sinais de sedação Sem sinais de dor	Inquieto, irrequieto, acorda frequentemente e/ou facilmente	Hiperextensão do tronco, pontapés, constantemente desperto ou pouco desperto/imóvel (sem estar sedado / curarizado)
Expressão facial	Boca descaída, mandíbula hipotónica, fáceis inexpressivo	Esboça minimamente expressões faciais quando estimulado	Sem sinais de sedação Sem sinais de dor	Expressão facial de dor, episódica	Expressão contínua de dor
Tónus / Extremidades	Sem reflexo de preensão, flacidez	Reflexo de preensão fraco, hipotonia	Sem sinais de sedação Sem sinais de dor	Punhos cerrados e/ou flexão ou extensão episódicos dos dedos das mãos ou pés, corpos não tenso	Punhos cerrados ou flexão ou extensão dos dedos das mãos ou pés, corpo tenso
Sinais vitais	Sem variabilidade aos estímulos, hipoventilação ou apneia (se não ligado ao ventilador)	< 10% variabilidade relativamente à linha média quando estimulado	Sem sinais de sedação Sem sinais de dor	↑ 10-20% de variabilidade relativamente à linha média, SpO ₂ 76-85% aos estímulos com recuperação rápida	> 20% variabilidade relativamente à linha média, SpO ₂ ≤ 75% aos estímulos com recuperação lenta, desadaptado do ventilador

Tabela VI – Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN)²⁷

Respostas faciais	
Calma	0
Choraminga com alternância de fecho e abertura suave dos olhos	1
Determinar a intensidade de um ou mais dos seguintes sinais: contração das pálpebras, pregueamento das sobrancelhas ou acentuação do sulco nasolabial	
• Ligeiros, intermitentes com retorno à calma	2
• Moderados	3
• Muito marcado, permanentes	4
Movimento dos membros	
Calmos ou movimentos suaves	0
Determinar a intensidade de um ou mais dos seguintes sinais: espernear, afastamento dos dedos dos pés, membros inferiores rígidos e elevados, agitação dos braços, reação de retirada	
• Ligeiros, intermitentes com retorno à calma	1
• Moderados	2
• Muito marcado, permanentes	3
Expressão vocal da dor	
Ausência de queixa	0
Gemido breve (se entubado, parece irrequieto)	1
Choro intermitente (se entubado, mímica de choro intermitente)	2
Choro de longa duração, grito constante (se entubado, mímica de choro constante)	3

Tabela VII – Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC)²³

Indicadores	0	1	2
Face	Nenhuma expressão particular ou sorriso	Caretas ou sobrancelhas franzidas de vez em quando, introversão, desinteresse	Tremor frequente do queixo, mandíbulas cerradas
Membros Inferiores	Posição normal ou relaxada	Inquietas, agitadas, tensas	Aos pontapés ou esticadas
Atividade	Deitado calmamente, posição normal, mexe-se facilmente	Contorcendo-se, virando-se para trás e para a frente, tenso	Curvado, rígido ou com movimentos bruscos
Choro	Ausência de choro (acordado ou adormecido)	Gemidos ou choramingo, queixas ocasionais	Choro persistente, gritos ou soluços, queixas frequentes
Consolabilidade	Satisfeito, relaxado	Tranquilizado por toques, abraços ou conversas ocasionais, pode ser distraído	Difícil de consolar ou confortar

Figuras

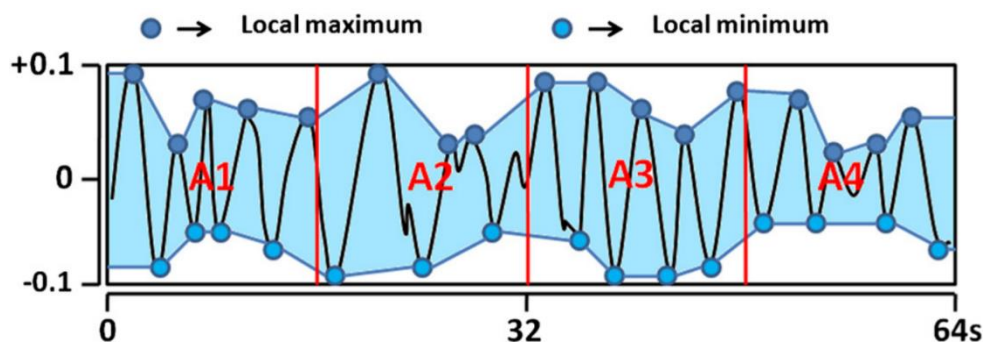


Figura 1 - Intervalos RR normalizados em janela de 64 segundos. Imagem retirada de Butruille L, De jonckheere J, Marcilly R, et al. *Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: The NeoDoloris project.*¹¹

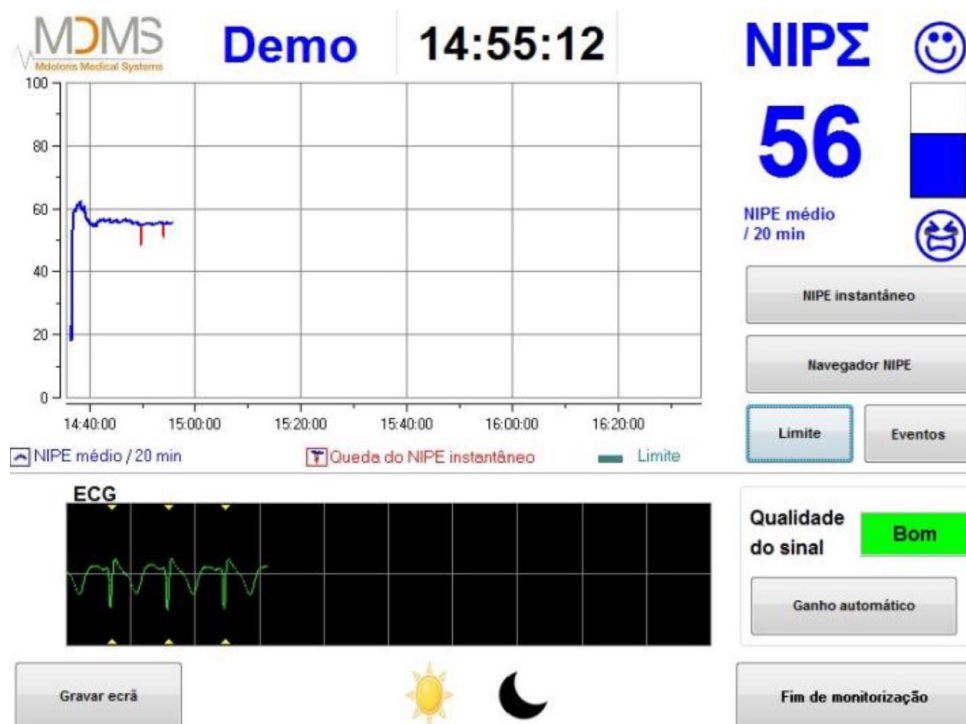


Figura 2 - Ecrã do monitor Newborn Infant Parasympathetic Evaluation. Imagem retirada de NIPE: *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation. MDoloris - Medical Systems.* <https://mdoloris.com/technologies/neonates/>⁴¹

Bibliografia

1. Anand K, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180.
2. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2016;4(1):1-10.
3. Maxwell L, Fraga M, Malavolta C. Assessment of Pain in the Newborn. *Clin Perinatol.* 2019;46(4):693-707.
4. Grunau R. Early pain in preterm infants A model of long-term effects. *Clin Perinatol.* 2002;29:373-394.
5. Grunau R, Holsti L, Peters J. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):268-275.
6. Vinall J, Grunau R. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res.* 2014;75(5):584-587.
7. Brummelte S, Grunau R, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-396.
8. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016;137(2).
9. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, et al. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain.* 2021;162(2):353-360.
10. Spasojevic S, Bregun-Doronjski A. A simultaneous comparison of four neonatal pain scales in clinical settings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):590-594.
11. Butruille L, De jonckheere J, Marcilly R, et al. Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: The NeoDoloris project. *IRBM.* 2015;36(2):80-85.
12. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, et al. Heart Rate Variability in Newborns. *Physiol Res.* 2017;66(2):203-214.
13. Raja S, Carr D, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN.* 2020;161(9):1976-1982.
14. Direção-Geral de Saúde. Orientações técnicas sobre o controlo da dor nos recém-nascidos (0 a 28 dias). Norma N° 024/2012, 18/12/2012.
15. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):507-520.
16. Wolf A. Pain, nociception and the developing infant. *Pediatr Anesth.* 1999;9(1):7-17.
17. Waxman J, Riddell R, Tablon P, Schmidt L, Pinhasov A. Development of Cardiovascular Indices of Acute Pain Responding in Infants: A Systematic Review. *Pain Res Manag.* 2016;2016:1-15.
18. Taddio A, Katz J. The Effects of Early Pain Experience in Neonates on Pain Responses in Infancy and Childhood: *Pediatr Drugs.* 2005;7(4):245-257.

19. Marcus D. A review of perinatal acute pain: treating perinatal pain to reduce adult chronic pain. *J Headache Pain*. 2006;7(1):3-8.
20. Carbajal R, Nguyen-Bourgain C, Armengaud J. How can we improve pain relief in neonates? *Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1617-1620.
21. Lago P, Garetti E, Merazzi D, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):932-939.
22. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70.
23. Direção-Geral de Saúde. Orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças. Norma Nº 014/2010, 14/12/2010.
24. Pereira da Silva T, Justo da Silva L. Escalas de avaliação da dor utilizadas no recém-nascido. *Acta Med Port*. 2010;23:437-454.
25. Pereira e Silva Y, Gomez R, Máximo T, Simões e Silva A. Avaliação da dor em neonatologia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(5):565-574.
26. Batalha L, Santos L, Guimarães H. Avaliação de Dor e Desconforto no Recém-nascido. *Acta Pediatr Port*. 2003;34(3):159-163.
27. Batalha L, Santos LA, Guimarães H. Avaliação da Dor no Período Neonatal. *Acta Pediatr Port*. 2005;36(4):201-207.
28. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Protocolo de Orientação Clínica – Sedação e Analgesia na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Serviço de Neonatologia, Unidade Cuidados Intensivos Neonatais. POC.SNCIP(NEO).GER.025.
29. Stevens B, Gibbins S, Yamada J, et al. The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): Initial Validation and Feasibility. *Clin J Pain*. 2014;30(3):238-243.
30. Hummel P, Puchalski M, Creech S, Weiss M. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008;28(1):55-60.
31. Hummel P. *Psychometric Evaluation of the Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale (n-Pass) Tool in Infants and Children Age One to Thirty-Six Months in the Post-Anesthesia Care Unit*. Dissertation. Loyola University Chicago; 2014.
32. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anesthesiol*. 2008;21(6):796-804.
33. Harrison D, Boyce S, Loughnan P, Dargaville P, Storm H, Johnston L. Skin conductance as a measure of pain and stress in hospitalised infants. *Early Hum Dev*. 2006;82(9):603-608.
34. Karunakaran K, Peng K, Berry D, et al. NIRS measures in pain and analgesia: Fundamentals, features, and function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:335-353.
35. Salekin S, Zamzmi G, Hausmann J, et al. Multimodal neonatal procedural and postoperative pain assessment dataset. *Data Brief*. 2021;35:106796.
36. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381.

37. Faye P, De Jonckheere J, Logier R, et al. Newborn Infant Pain Assessment Using Heart Rate Variability Analysis. *Clin J Pain*. 2010;26(9):777-782.
38. Selig F, Tonolli E, Moreira da Silva É, Godoy M. Heart rate variability in preterm and term neonates. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:443-449.
39. Patural H, Pichot V, Jaziri F, et al. Autonomic cardiac control of very preterm newborns: A prolonged dysfunction. *Early Hum Dev*. 2008;84(10):681-687.
40. de Souza Filho L, de Oliveira J, Ribeiro M, et al. Evaluation of the autonomic nervous system by analysis of heart rate variability in the preterm infants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):198.
41. MDoloris – Medical Systems. France. NIPE: Newborn Infant Parasympathetic Evaluation. Disponível em <https://mdoloris.com/technologies/neonates/>. Consultado pela última vez a 2022/04/04.
42. Zhang K, Wang S, Wu L, et al. Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) as a predictor of hemodynamic response in children younger than 2 years under general anesthesia: an observational pilot study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):98.
43. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(3):365-374.
44. Weber F, Roeleveld H, Geerts N, Warmenhoven A, Schröder R, de Leeuw T. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia – A prospective observational pilot study. *Pediatr Anesth*. 2019;29(4):377-384.
45. Verweij L, Kivits J, Weber F. The performance of the heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Index as a measure of early postoperative pain and discomfort in infants – A prospective observational study. *Pediatr Anesth*. 2021;31(7):787-793.
46. Cremillieux C, Makhoulouf A, Pichot V, Trombert B, Patural H. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *Eur J Pain*. 2018;22(6):1071-1079.
47. Gendras J, Lavenant P, Sicard-Cras I, et al. The newborn infant parasympathetic evaluation index for acute procedural pain assessment in preterm infants. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1840-1847.
48. Okur N, Uras N, Buyuktiryaki M, et al. Neonatal pain and heart rate variability in preterm infants treated with surfactant: a pilot study. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):397-404.
49. Walas W, Latka-Grot J, Maroszyńska I, et al. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Index for the Assessment of Procedural Pain in Nonanesthetized Infants: A Multicenter Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2021;38(1):224-230.
50. Cho E, Kim S, Kwon M, et al. The Effects of Kangaroo Care in the Neonatal Intensive Care Unit on the Physiological Functions of Preterm Infants, Maternal–Infant Attachment, and Maternal Stress. *J Pediatr Nurs*. 2016;31(4):430-438.
51. McCain G, Ludington-Hoe S, Swinth J, Hadeed A. Heart Rate Variability Responses of a Preterm Infant to Kangaroo Care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(6):689-694.

52. Pados B, Hess F. Systematic Review of the Effects of Skin-to-Skin Care on Short-Term Physiologic Stress Outcomes in Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):48-58.
53. Butruille L, Blouin A, De Jonckheere J, et al. Impact of skin-to-skin contact on the autonomic nervous system in the preterm infant and his mother. *Infant Behav Dev*. 2017;49:83-86.
54. Saliba S, Esseily R, Filippa M, Kuhn P, Gratier M. Exposure to human voices has beneficial effects on preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1122-1130.
55. Morales-Betancourt C, Acuña-Muga J, López-Maestro M, et al. Live music can play a major role in aiding the development of preterm infants in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1895-1896.
56. Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants – a randomized crossover trial. *Early Hum Dev*. 2006;82(4):241-247.
57. Alexandre C, De Jonckheere J, Rakza T, et al. Impact du cocooning et de la voix humaine sur le système nerveux autonome (SNA) de l'enfant grand prématuré. *Arch Pédiatrie*. 2013;20(9):963-968.
58. Gautheyrou L, Durand S, Jourdes E, De Jonckheere J, Combes C, Cambonie G. Facilitated tucking during early neonatologist-performed echocardiography in very preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2079-2085.
59. Kaar K, Brandner J, Minnich B, Hilberath J, Weisser C, Wald M. Heart rate variability can be used to evaluate acute distress in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2017;106(8):1359-1359.
60. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain*. 2014;30(3):238-243. doi:10.1097/AJP.0b013e3182906aed