

FUNDAMENTOS E PRÁTICAS PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Edição XXX

Capítulo 30

IMPACTOS DA EXPOSIÇÃO REPETIDA À DOR NO NEURODESENVOLVIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

GIOVANNA DE OLIVEIRA SOUZA¹
MARIA NATHANAELLY DA SILVA CALDAS¹
RAIANE VITORIA VILELA SANTOS¹

¹Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: Prematuro; Dor; Desenvolvimento Infantil.

DOI

10.59290/9031011962

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro representa um importante desafio para a saúde neonatal, pois recém-nascidos prematuros frequentemente necessitam de internação em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), onde são submetidos a diversos procedimentos dolorosos (SELVANATHAN; MILLER, 2024). Durante a hospitalização, esses neonatos podem vivenciar diferentes situações relacionadas à dor, incluindo procedimentos e período pós-operatório (BRETON-PIETTE *et al.*, 2024). A exposição repetida à dor ocorre durante um período crítico do desenvolvimento cerebral, no qual os mecanismos de modulação da dor ainda estão em processo de maturação. Essa condição torna os recém-nascidos prematuros particularmente vulneráveis às consequências da experiência dolorosa durante a hospitalização (BRETON-PIETTE *et al.*, 2024). Além disso, a dor, a agitação e seu tratamento farmacológico apresentam importantes implicações para o cérebro em desenvolvimento, tornando necessária uma avaliação cuidadosa das estratégias utilizadas para analgesia e sedação nessa população (MARSHALL; MCPHERSON, 2025).

Estudos demonstram que a exposição à dor durante o período neonatal está associada a alterações na maturação cerebral, incluindo modificações estruturais e funcionais do sistema nervoso central (SELVANATHAN; MILLER, 2024). Essas alterações podem repercutir no desenvolvimento neurológico, reforçando a importância de compreender as consequências da exposição à dor em recém-nascidos prematuros. A literatura também aponta que os efeitos relacionados à dor e ao seu tratamento podem se estender para além do período de hospitalização (MARSHALL; MCPHERSON, 2025). A dor prolongada ainda é um conceito emergente

e pouco definido na neonatologia. Não existe, até o momento, uma definição e classificação padronizadas para essa condição, o que dificulta sua avaliação e tratamento em recém-nascidos prematuros hospitalizados em UTIN (BRETON-PIETTE *et al.*, 2024). A avaliação da dor neonatal também permanece desafiadora, especialmente diante das limitações dos métodos disponíveis e da natureza não verbal desses pacientes (MARSHALL; MCPHERSON, 2025). Embora existam estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o controle da dor neonatal, as evidências sobre as intervenções ideais ainda são incompletas, e as implicações a longo prazo de algumas abordagens requerem pesquisas adicionais (MARSHALL; MCPHERSON, 2025). Dessa forma, a avaliação adequada da dor e a escolha das estratégias de analgesia e sedação são aspectos importantes da assistência ao recém-nascido prematuro.

Diante desse cenário, o objetivo do estudo foi compreender os impactos da exposição repetida e prolongada à dor no neurodesenvolvimento de recém-nascidos prematuros para aprimorar a assistência neonatal, com ênfase nas alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central e nas estratégias de prevenção e manejo da dor nas unidades de terapia intensiva neonatal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada entre janeiro e julho de 2025, com o objetivo de analisar os impactos da exposição repetida e prolongada à dor no neurodesenvolvimento de recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN). A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE por meio da combinação dos descritores contro-

lados “*Premature Infant*”, “*Pain*” e “*Neurodevelopment*”, associados por operadores booleanos *AND* e *OR*, de acordo com a estratégia de busca elaborada para responder à questão norteadora do estudo.

Inicialmente, foram identificadas 57 publicações potencialmente relevantes, que posteriormente foram submetidas aos critérios de elegibilidade. Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos (2020–2025), nos idiomas inglês e português, disponíveis na íntegra e que abordassem a relação entre exposição à dor neonatal, alterações cerebrais e desfechos neurodesenvolvimentais em prematuros. Também foram considerados ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas com relevância para o tema.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos publicados apenas na forma de resumo, pesquisas realizadas em populações que não incluíam recém-nascidos prematuros, trabalhos que não abordavam diretamente os efeitos da dor sobre o sistema nervoso central ou o neurodesenvolvimento, além daqueles que não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. O processo de seleção seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), contemplando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Após a seleção final, 13 artigos foram submetidos à leitura completa e análise crítica. Os dados extraídos foram organizados e analisados de forma descritiva, sendo os resultados agrupados em categorias temáticas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da dor neonatal, alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central, repercussões neurocomportamentais e estratégias de prevenção e manejo da dor na UTIN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos demonstrou que a exposição repetida a procedimentos dolorosos durante a internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) constitui um fator relevante para a saúde cerebral de recém-nascidos prematuros. Os trabalhos selecionados abrangeram revisões de literatura e de escopo, revisão sistemática com meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos de seguimento, permitindo analisar tanto os possíveis mecanismos envolvidos na exposição nociceptiva quanto suas repercussões estruturais, funcionais e neurocomportamentais. De modo geral, os achados convergiram para uma associação entre maior exposição à dor nas primeiras semanas de vida e alterações da maturação cerebral, do desenvolvimento motor, cognitivo, sensorial e comportamental. Entretanto, a predominância de evidências observacionais e a coexistência de fatores como gravidade clínica, prematuridade extrema e uso de analgésicos e sedativos dificultam o estabelecimento de uma relação causal independente entre dor e comprometimento neurológico.

A própria caracterização da exposição prolongada à dor ainda representa um desafio. Em revisão de escopo composta por 86 artigos, foram identificadas diferentes definições, indicadores, contextos, escalas de avaliação, consequências e intervenções relacionadas à dor neonatal prolongada. Entre os estudos avaliados, 26 abordaram sua definição, 39 os indicadores, 49 os contextos associados, 56 as escalas de avaliação, 30 as consequências e 22 possíveis intervenções. Apesar dessa diversidade, o componente temporal e, sobretudo, o contexto de hospitalização foram apontados como elementos fundamentais para reconhecer a dor prolongada em prematuros, demonstrando que a expo-

sição dolorosa não deve ser compreendida apenas como episódios isolados, mas também como uma experiência cumulativa durante a permanência na UTIN (BRETON-PIETTE *et al.*, 2024).

Essa exposição assume especial importância no prematuro devido à imaturidade do sistema nervoso responsável pelo processamento e pela modulação dos estímulos nociceptivos. Os circuitos inibitórios descendentes encontram-se ainda em desenvolvimento, reduzindo a capacidade de modulação da dor e aumentando a vulnerabilidade aos estímulos repetitivos. Paralelamente, a repetição desses estímulos pode favorecer respostas inflamatórias e oxidativas, constituindo um possível elo entre a experiência dolorosa e alterações posteriores do desenvolvimento cerebral (CANNAVÒ *et al.*, 2022).

O estresse oxidativo também foi apontado como mecanismo relevante para a vulnerabilidade cerebral do prematuro. Sistemas antioxidantes imaturos, elevada demanda metabólica do cérebro em desenvolvimento, imaturidade da barreira hematoencefálica e maior suscetibilidade à inflamação e à hipóxia favorecem o desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os mecanismos de defesa antioxidante. Esse processo pode contribuir para neuroinflamação, disfunção mitocondrial e dano da substância branca, sendo o adequado manejo dos estressores presentes na UTIN, inclusive da dor, considerado parte das estratégias potencialmente neuroprotetoras (JIANG *et al.*, 2025).

Em consonância com esses mecanismos, estudos de neuroimagem sintetizados nas revisões analisadas demonstraram associação entre maior exposição a procedimentos dolorosos e maturação menos avançada da substância branca e da substância cinzenta. Também foram relatados menor volume talâmico, desenvolvimento mais imaturo das vias tálamo-corticais e alterações do sistema límbico em prematuros

submetidos a maior carga de procedimentos dolorosos. O menor crescimento talâmico no período neonatal esteve relacionado a menores escores cognitivos e pior desempenho motor aos três anos de idade, reforçando a possível relação entre alterações estruturais precoces e repercussões funcionais posteriores (SELVANATHAN; MILLER, 2024).

As alterações descritas não parecem restringir-se ao período neonatal. Em crianças nascidas muito prematuras, maior exposição à dor foi associada, aos sete anos, a microestrutura mais imatura da substância branca e redução da espessura cortical em regiões frontais e parietais. A exposição neonatal à dor também foi relacionada a menor volume do vérmis cerebelar, sendo os menores volumes associados a pior desempenho em memória de trabalho na idade escolar. Esses achados sugerem que modificações relacionadas à maturação cerebral podem permanecer detectáveis anos após a hospitalização neonatal (SELVANATHAN; MILLER, 2024).

No domínio funcional, a maior exposição à dor durante as primeiras semanas de vida foi relacionada a resultados motores, cognitivos e comportamentais menos favoráveis durante a infância. Em prematuros extremos, também foram observadas alterações do processamento sensorial em idade pré-escolar, condição potencialmente relacionada a dificuldades posteriores de aprendizagem e comportamento. Além disso, estudos de acompanhamento identificaram maior frequência de comportamentos internalizantes, como ansiedade, retraimento e sintomas depressivos, entre aproximadamente 18 meses e oito anos de idade em crianças submetidas a maior exposição dolorosa no período neonatal (SELVANATHAN; MILLER, 2024).

Entretanto, essas associações devem ser interpretadas com cautela. Recém-nascidos de menor idade gestacional e com maior gravidade

clínica tendem a necessitar de maior número de procedimentos invasivos, ventilação mecânica, intervenções terapêuticas e medicamentos analgésicos ou sedativos. Dessa maneira, a dor não ocorre de forma isolada, mas inserida em um conjunto de exposições capazes de influenciar o desenvolvimento cerebral. A predominância de estudos observacionais torna difícil determinar a parcela específica de contribuição da dor para os desfechos encontrados, embora a consistência das associações entre diferentes coortes sustente sua importância clínica (SELVANATHAN; MILLER, 2024).

A relação entre manejo adequado da dor e neurodesenvolvimento foi investigada em estudo de seguimento de um ensaio clínico randomizado. Nesse estudo, prematuros receberam durante a internação um conjunto de intervenções para redução da dor procedural, composto por sacarose, massagem, música, sucção não nutritiva e toque humano suave. No acompanhamento, foram observados potenciais benefícios sobre o sono, o desenvolvimento motor e da linguagem e os comportamentos internalizantes. A duração total do sono e os despertares noturnos também pareceram moderar parte da relação entre a intervenção e os resultados motores e comportamentais, sugerindo possível interação entre controle da dor, organização do sono e desenvolvimento infantil (GAO *et al.*, 2023).

Esses resultados são particularmente relevantes por indicarem que os benefícios do manejo da dor podem ultrapassar a redução imediata do desconforto durante o procedimento. Contudo, o acompanhamento ocorreu somente até os 24 meses de idade e em um contexto populacional específico, o que limita a generalização dos achados. Dessa forma, embora os resultados sejam favoráveis à adoção de estratégias sistemáticas de redução da dor, permanecem

necessários estudos multicêntricos e com seguimento até a idade escolar e adolescência (GAO *et al.*, 2023).

O manejo farmacológico representa outro aspecto relevante, pois a necessidade de controlar adequadamente a dor deve ser equilibrada com possíveis efeitos dos medicamentos sobre o cérebro em desenvolvimento. Opioides e sedativos são amplamente utilizados na assistência neonatal, porém a exposição a esses medicamentos também tem sido relacionada a alterações da maturação cerebral, tornando complexa a determinação de uma estratégia analgésica ideal para prematuros (SELVANATHAN; MILLER, 2024).

Em revisão sistemática e meta-análise que reuniu 16 estudos, incluindo 13 estudos observacionais com 2.993 participantes e três ensaios clínicos randomizados com 180 participantes, não foi identificado aumento estatisticamente significativo do risco de comprometimento global do neurodesenvolvimento entre prematuros expostos a opioides. Nos estudos observacionais, o risco estimado foi de $OR = 1,15$, com intervalo de confiança de 95% entre 0,64 e 2,08; nos ensaios clínicos randomizados, o OR foi de 1,29, com intervalo de confiança de 95% entre 0,56 e 3,01. Entretanto, a análise secundária dos estudos observacionais demonstrou escores motores inferiores entre dois e três anos no grupo exposto aos opioides. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos, impedindo conclusões definitivas sobre os efeitos neurodesenvolvimentais desses medicamentos (RAKSHASBHUVAN-KAR *et al.*, 2025).

A incerteza também foi observada na avaliação dos opioides empregados para analgesia pós-operatória neonatal. Uma revisão sistemática Cochrane identificou apenas quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 331 recém-nascidos. A heterogeneidade das intervenções e

dos comparadores impossibilitou a realização de meta-análise, e não foram disponibilizados dados adequados sobre importantes desfechos de neurodesenvolvimento em longo prazo. A certeza das evidências foi considerada baixa ou muito baixa, não sendo possível estabelecer com segurança a superioridade ou os riscos das diferentes estratégias farmacológicas avaliadas (KINOSHITA *et al.*, 2023).

Dessa maneira, as evidências disponíveis não sustentam a ausência de tratamento da dor como alternativa mais segura. Pelo contrário, a exposição repetida e não controlada também está associada a possíveis repercussões adversas. O manejo deve, portanto, considerar a intensidade e a duração do estímulo, utilizando intervenções farmacológicas de maneira criteriosa e individualizada e incorporando sistematicamente estratégias não farmacológicas sempre que aplicáveis. Para situações de dor prolongada e agitação, contudo, persistem importantes lacunas quanto aos medicamentos, doses e duração de tratamento que ofereçam melhor equilíbrio entre analgesia e segurança neurológica (MARSHALL; MCPHERSON, 2025).

Entre as estratégias complementares investigadas, a acupuntura auricular magnética demonstrou efeito analgésico durante o exame oftalmológico neonatal. Em ensaio clínico randomizado multicêntrico e triplo-cego, 408 recém-nascidos foram inicialmente randomizados e 380 realizaram efetivamente o procedimento, sendo 190 no grupo intervenção e 190 no grupo controle. A mediana do escore *Premature Infant Pain Profile* foi significativamente menor entre os recém-nascidos submetidos à intervenção, com valores de 10,0 versus 12,0 no grupo placebo ($p = 0,038$). Não houve diferenças relevantes quanto à frequência cardíaca, saturação de oxigênio ou episódios de dessaturação, e foram registrados apenas eventos adversos leves. Apesar do efeito positivo sobre a

dor aguda, o estudo não avaliou neurodesenvolvimento em longo prazo e, portanto, não permite atribuir à intervenção um efeito neuroprotetor direto (LI *et al.*, 2025).

A melatonina também tem sido investigada como possível recurso complementar por reunir propriedades analgésicas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Seus possíveis mecanismos incluem ativação de receptores MT2, modulação de vias inflamatórias, interação com os sistemas GABAérgico e opioide e interferência na sinalização nociceptiva mediada por receptores NMDA. Estudos clínicos revisados sugerem redução da dor durante procedimentos invasivos e perfil de segurança favorável, inclusive em prematuros. Entretanto, ainda predominam estudos experimentais e clínicos de pequeno porte, com heterogeneidade de doses e vias de administração, impossibilitando estabelecer seu uso rotineiro como estratégia neuroprotetora neonatal (CANNAVÒ *et al.*, 2022; PERRONE *et al.*, 2026).

Além da analgesia propriamente dita, a organização ambiental da UTIN pode contribuir para um cuidado mais compatível com o desenvolvimento do prematuro. Em ensaio clínico randomizado realizado com recém-nascidos entre 28 e 32 semanas de idade gestacional, a implementação de um ciclo claro-escuro esteve associada a maior ganho ponderal diário, progressão mais rápida para alimentação enteral plena e alimentação oral e menor duração da internação. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas nos escores de dor e conforto, sinais vitais ou saturação de oxigênio. Assim, os resultados sustentam benefícios relacionados ao cuidado desenvolvimental e à recuperação clínica, mas não permitem atribuir efeito analgésico ou neuroprotetor específico à intervenção (OLGUN *et al.*, 2024).

Em conjunto, os estudos analisados indicam que a exposição repetitiva à dor representa um

componente potencialmente modificável do ambiente neonatal. Os efeitos encontrados envolvem diferentes dimensões do desenvolvimento, incluindo maturação da substância branca e cinzenta, crescimento talâmico e cerebelar, processamento sensorial, desempenho motor e cognitivo e comportamento. Contudo, esses resultados não permitem atribuir todos os déficits encontrados em prematuros exclusivamente à dor, pois prematuridade, doença crítica e exposições terapêuticas coexistem e podem atuar conjuntamente sobre o cérebro em desenvolvimento (SELVANATHAN; MILLER, 2024; LI *et al.*, 2025).

A literatura também demonstra importantes limitações metodológicas. Persistem ausência de consenso sobre a definição de dor neonatal prolongada, heterogeneidade dos instrumentos de avaliação, predominância de estudos observacionais, escassez de ensaios clínicos de alta qualidade e número reduzido de investigações com acompanhamento neurodesenvolvimental em longo prazo. Essas limitações também são observadas nos estudos relacionados a opioides e em estratégias potencialmente promissoras, como melatonina e acupuntura auricular magnética, impedindo conclusões definitivas sobre sua capacidade de modificar trajetórias neurológicas futuras (BRETON-PIETTE *et al.*, 2024; RAKSHASBHUVANKAR *et al.*, 2025; KINOSHITA *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, os resultados favorecem uma abordagem multimodal da dor neonatal, envolvendo redução de procedimentos dolorosos evitáveis, avaliação sistemática da dor, medidas não farmacológicas, organização do ambiente da UTIN e uso individualizado e criterioso de analgésicos e sedativos. Paralelamente, são necessários estudos prospectivos, multicêntricos e longitudinais, com instrumentos padronizados para mensuração da exposição

dolorosa e avaliação do neurodesenvolvimento, a fim de determinar com maior precisão a magnitude dos efeitos independentes da dor e identificar estratégias capazes de reduzir suas possíveis repercussões em longo prazo (MARS-HALL; MCPHERSON, 2025; BRETON-PIETTE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Este estudo indica que a exposição repetida e prolongada à dor em recém-nascidos prematuros internados em UTIN está associada a alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central, incluindo maturação menos avançada da substância branca e cinzenta, menor crescimento talâmico e cerebelar, além de repercussões no desenvolvimento motor, cognitivo, sensorial e comportamental que podem persistir para além do período neonatal. Por conseguinte, a dor deve ser reconhecida como um componente potencialmente modificável do cuidado neonatal, tornando essencial que as UTIN adotem protocolos sistemáticos de avaliação e manejo da dor, combinando estratégias farmacológicas individualizadas e não farmacológicas, como sacarose, toque humano e organização do ambiente. A incorporação dessas práticas mostra-se uma importante aliada na promoção do neurodesenvolvimento saudável do prematuro. Contudo, diante das limitações metodológicas identificadas — sobretudo a predominância de estudos observacionais e a ausência de consenso sobre a definição de dor prolongada —, novos estudos prospectivos, multicêntricos e com seguimento em longo prazo são necessários para confirmar essas hipóteses e determinar com maior precisão a contribuição independente da dor sobre os desfechos neurológicos observados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRETON-PIETTE, A.; DE CLIFFORD-FAUGÈRE, G.; AITA, M. Prolonged Pain in Premature Neonates Hospitalised in Neonatal Intensive Care Units: A Scoping Review. *International Journal of Nursing Studies*, v. 155, p. 104773, 2024. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104773.

CANNAVÒ, L.; PERRONE, S.; MARSEGLIA, L. *et al.* Potential Benefits of Melatonin to Control Pain in Ventilated Preterm Newborns: An Updated Review. *Pain Practice*, v. 22, n. 2, p. 248-254, 2022. DOI: 10.1111/papr.13069.

GAO, H.; LI, M.; GAO, H. *et al.* Effect of Combined Procedural Pain Interventions During Neonatal Intensive Care on Sleep, Cognitive Development, and Internalizing Behavior: A Follow-Up Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pain*, v. 164, n. 8, p. 1793-1800, 2023. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002877.

JIANG, Q.; WEN, J.; DING, Y. *et al.* From Vulnerability to Resilience: Unraveling the Role of Oxidative Stress in Preterm Brain Injury. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 51, n. 1, p. 232, 2025. DOI: 10.1186/s13052-025-02079-4.

KINOSHITA, M.; BORGES DO NASCIMENTO, I. J.; STYRMISDÓTTIR, L. *et al.* Systemic Opioid Regimens for Postoperative Pain in Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2023, n. 1, p. CD015016, 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD015016.pub2.

LI, L.; TUERXUN, R.; SU, Y. *et al.* Effect of Magnetic Auricular Acupuncture on Pain During Ophthalmic Examination of the Newborn: A Multicenter, Triple-Blinded, Randomized Controlled Study. *BMC Pediatrics*, v. 25, n. 1, p. 760, 2025. DOI: 10.1186/s12887-025-06126-1.

MARSHALL, C.; MCPHERSON, C. Pain, Analgesia, Sedation, and the Developing Brain. *Pediatric Clinics of North America*, v. 72, n. 5, p. 877-899, 2025. DOI: 10.1016/j.pcl.2025.05.011.

OLGUN, A. B.; YÜKSEL, D.; YARDIMCI, F. The Effect of a Light-Dark Cycle on Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit: A Randomized Controlled Study. *Journal of Pediatric Nursing*, v. 77, p. e343-e349, 2024. DOI: 10.1016/j.pedn.2024.04.050.

PERRONE, S.; CANNAVÒ, L.; GEREVINI, S. *et al.* From Oxidative Stress to Pain Modulation with Melatonin in Neonatal and Pediatric Care. *Clinical Therapeutics*, v. 48, n. 7, p. 656-664, 2026. DOI: 10.1016/j.clinthera.2026.04.017.

RAKSHASBHUVANKAR, M.; RATH, C.; AGRAWAL, S. *et al.* Neurodevelopmental Effects of Opioids in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised and Observational Studies. *Early Human Development*, v. 210, p. 106357, 2025. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2025.106357.

SELVANATHAN, T.; MILLER, S. P. Brain Health in Preterm Infants: Importance of Early-Life Pain and Analgesia Exposure. *Pediatric Research*, v. 96, n. 6, p. 1397-1403, 2024a. DOI: 10.1038/s41390-024-03245-w.

SELVANATHAN, T.; MILLER, S. P. Effects of Pain, Sedation and Analgesia on Neonatal Brain Injury and Brain Development. *Seminars in Perinatology*, v. 48, n. 5, p. 151928, 2024b. DOI: 10.1016/j.semperi.2024.151928.