

Intervenciones enfermeras en el manejo del dolor y neurodesarrollo en el neonato hospitalizado: revisión exploratoria

^aBeatriz Melián-Cordovez, ^aMarina Corona-López, ^aMarta Macías-Dols, ^bClaudio-A Rodríguez-Suárez

^aEnfermeras Internas Residentes. Unidad Docente Multiprofesional de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Las Palmas de Gran Canaria; ^bUnidad de Apoyo a la Investigación. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Servicio Canario de Salud (SCS). Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)

RESUMEN

El dolor en el neonato es un área en muchas ocasiones infratratada, así como sus consecuencias en el neurodesarrollo a corto y largo plazo, haciendo necesario hacer hincapié en la investigación sobre los métodos farmacológicos y no farmacológicos y su correcta aplicación en la práctica clínica. El objetivo que persigue esta revisión es identificar intervenciones enfermeras que son efectivas para disminuir la percepción del dolor durante las técnicas/procedimientos dolorosos en los neonatos. Se ha realizado una revisión exploratoria con búsqueda de referencias en las bases de datos Medline (vía Pubmed), Scopus, Cinahl y Web of Science (WOS). Los descriptores DeCS/MeSH fueron: "Infant, Newborn" AND "Neurodevelopmental Disorders" AND "Pain". La búsqueda se limitó a referencias publicadas desde enero de 2013 hasta enero de 2023 en español, inglés y portugués, así como el descarte de referencias que no se correspondían a estudios científicos. El número total de referencias incluidas en esta revisión fue n = 11. La búsqueda se centró en identificar la correlación entre el dolor en el neonato y las alteraciones del neurodesarrollo, así como las intervenciones efectivas para mitigar la percepción dolorosa. El dolor afecta de forma independiente e individual en el neurodesarrollo del neonato en la edad adulta, sobre todo en los neonatos prematuros. Las técnicas que producen mayor nivel de percepción dolorosa son las que implican la rotura de la piel (extracción sanguínea, canalización de vía venosa periférica/arterial, etc). Las intervenciones para mitigar la percepción dolorosas se agrupan en no farmacológicas (llevadas a cabo por el personal y/o con ayuda de los padres) y farmacológicas (uso de opiáceos y otros fármacos analgésicos).

Palabras clave: dolor, neonato, neurodesarrollo, alteraciones, intervenciones.

1. INTRODUCCIÓN

Se entiende el dolor como una percepción, constituida por una serie de cambios químicos, que implica una alteración de la sensibilidad de los tejidos y la interpretación de estos cambios como un estímulo nocivo. La cognición va a ser uno de los componentes fundamentales de la percepción, por lo que, habrá consecuencias y respuestas emocionales a los aspectos cognitivos y fisiológicos del dolor. Los mecanismos fisiológicos que conforman el dolor se denominan nocicepción. Este término hace referencia a la capacidad de un nervio de detectar estímulos nocivos y transmitir esta información al cerebro para su interpretación¹.

Las respuestas que se producen a los estímulos dolorosos son componentes integrales de un sistema biológico adaptativo que permiten que el ser humano funcione en un entorno dinámico y potencialmente peligroso. Dichas respuestas se componen de modulaciones e integraciones de funciones del sistema nervioso periférico (somatomotor, somatosensorial y autónomo), la médula espinal y el cerebro¹. Anatómicamente, las vías de transmisión del estímulo doloroso se encuentran presentes y son funcionales en el feto y en el recién nacido (RN), sin embargo, los sistemas fisiológicos de protección frente a estos estímulos se encuentran inmaduros. Este desequilibrio desencadena una capacidad de nocicepción intensa pero difusa en el organismo².

Previas a las 28 semanas de gestación (SEG), todos los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales que se integran en la percepción del dolor, se encuentran desarrollados, sin embargo, y a diferencia de los niños mayores/adultos, los recién nacidos (particularmente los recién nacidos pretérmino) experimentan ante un estímulo doloroso, apoptosis celular y otras alteraciones del sistema nervioso que desembocan en cambios a largo plazo como la disminución del umbral del dolor, una respuesta más exaltada y prolongada al mismo, así como el aumento de la respuesta dolorosa en los tejidos subyacentes al tejido en el que se produce el estímulo². Asimismo, diversos estudios han demostrado que el dolor/estrés neonatal son capaces de interferir en la materia blanca cerebral, el grosor cortical, los volúmenes cerebelosos y la actividad neuronal, tanto en la edad preescolar como en la escolar³. De la misma forma, la inmadurez fisiológica del recién nacido provoca una disminución de la capacidad de control y expresión del dolor, generando una fuente sobreañadida de sufrimiento, que dificulta la evaluación de este y lo hace un desafío de complejo manejo², especialmente en los recién

nacidos pretérmino, en los cuales los estímulos dolorosos de baja intensidad son capaces de producir perturbaciones de mayor calibre que en un recién nacido a término³.

Habitualmente, el dolor en el neonato es poco evaluado y no tiene un manejo adecuado. Esta evaluación debe realizarse por medio de herramientas validadas (escalas) en las que se deben tener en cuenta las patologías, la edad gestacional (EG) y la monitorización continua de los pacientes². El manejo eficaz del dolor durante los procedimientos y técnicas, así como durante el dolor postoperatorio, es crucial para poder minimizar los daños fisiológicos agudos, a corto y largo plazo sobre el neurodesarrollo⁴. Este manejo puede realizarse desde el ámbito farmacológico como desde el no farmacológico².

Teniendo en cuenta todos los aspectos mencionados en el marco teórico, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: *¿Qué medidas pueden llevar a cabo las enfermeras para reducir el impacto durante las técnicas potencialmente dolorosas en los neonatos en el neurodesarrollo?*

Se ha planteado como objetivo general identificar intervenciones enfermeras que son efectivas para disminuir la percepción del dolor durante las técnicas/procedimientos dolorosos en los neonatos. Los objetivos específicos son:

- Identificar la influencia que tiene el dolor en el neurodesarrollo del neonato.
- Enumerar las técnicas/procedimientos enfermeros que causan estímulos dolorosos en el neonato.
- Describir las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que pueden llevarse a cabo para la disminución del dolor en el neonato.

2. METODOLOGÍA

Diseño: revisión exploratoria/de alcance ajustada a normas PRISMA ScR⁵.

Fecha de la revisión: febrero, marzo y abril del año 2023.

La Pregunta Clínica objeto de esta revisión se ha establecido siguiendo la estrategia PICO. Componentes de la pregunta:

- Población/Problema: neonatos (0-28 días) sometidos a técnicas dolorosas.
- Intervención: aplicación de medidas para aliviar el dolor ejercido durante las técnicas de enfermería a los neonatos.
- Comparación: no aplicación de medidas para aliviar el dolor ejercido durante las técnicas de enfermería a los neonatos.
- Resultados: nivel de afectación en el neurodesarrollo de los neonatos.

Criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron publicaciones de cualquier tipo de metodología (cualitativa y cuantitativa) realizadas entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2023 en español e inglés que abordaran los métodos de alivio del dolor y su influencia en el neurodesarrollo en neonatos. Se excluyeron estudios realizados en niños con edades superiores a los 28 días de vida. Se han excluido publicaciones que no corresponden a estudios científicos (cartas al editor, editoriales, etc) y literatura gris. La lectura y elección de las referencias utilizadas se han basado en los criterios de inclusión y exclusión y en la tipología metodológica de los mismos. No se contactó con autores para búsqueda de bibliografía adicional.

Estrategias de búsqueda: se ha utilizado las bases de datos Medline (vía Pubmed), Cinahl, Scopus y Web Of Science (WOS) con búsquedas realizadas en el 30 de marzo de 2023. Utilizando los descriptores DeCS/MeSH y los operadores booleanos AND y OR. Las estrategias se han dispuesto de la siguiente forma: **Medline (PubMed):** (("Infant, Newborn"[Mesh]) AND ("Neurodevelopmental Disorders"[Mesh])) AND ("Pain"[Mesh]) Filters: from 2013/1/1 - 2023/1/1. **Scopus:** ((TITLE-ABS-KEY (infant, newborn)) AND (TITLE-ABS-KEY (Neurodevelopmental Disorders)) AND (TITLE-ABS-KEY (pain)) AND PUBYEAR > 2012 AND PUBYEAR < 2023). **Cinahl:** "infant, newborn" AND "Neurodevelopmental Disorders" AND pain (Fecha de publicación: 2013/01/01-2022/12/31). **WOS:** TI= (Infant, Newborn AND Neurodevelopmental Disorders AND Pain) OR AB= (Infant, Newborn AND Neurodevelopmental Disorders AND Pain) OR TS= (Infant, Newborn AND Neurodevelopmental Disorders AND Pain) Periodo de tiempo: 2013-01-01 to 2022-12-31 (Fecha de publicación).

3. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se identificaron n = 127 referencias, tras el cribado por título resumen se eliminan n = 75 y por duplicados se descartan n = 9. Asimismo, se suprimen por no corresponderse a estudios científicos n = 5; n = 26 fueron excluidos por no reunir los criterios de inclusión y exclusión. El número de referencias incluidas en la revisión fueron n = 12, como se muestran en el diagrama de flujo (figura 1).

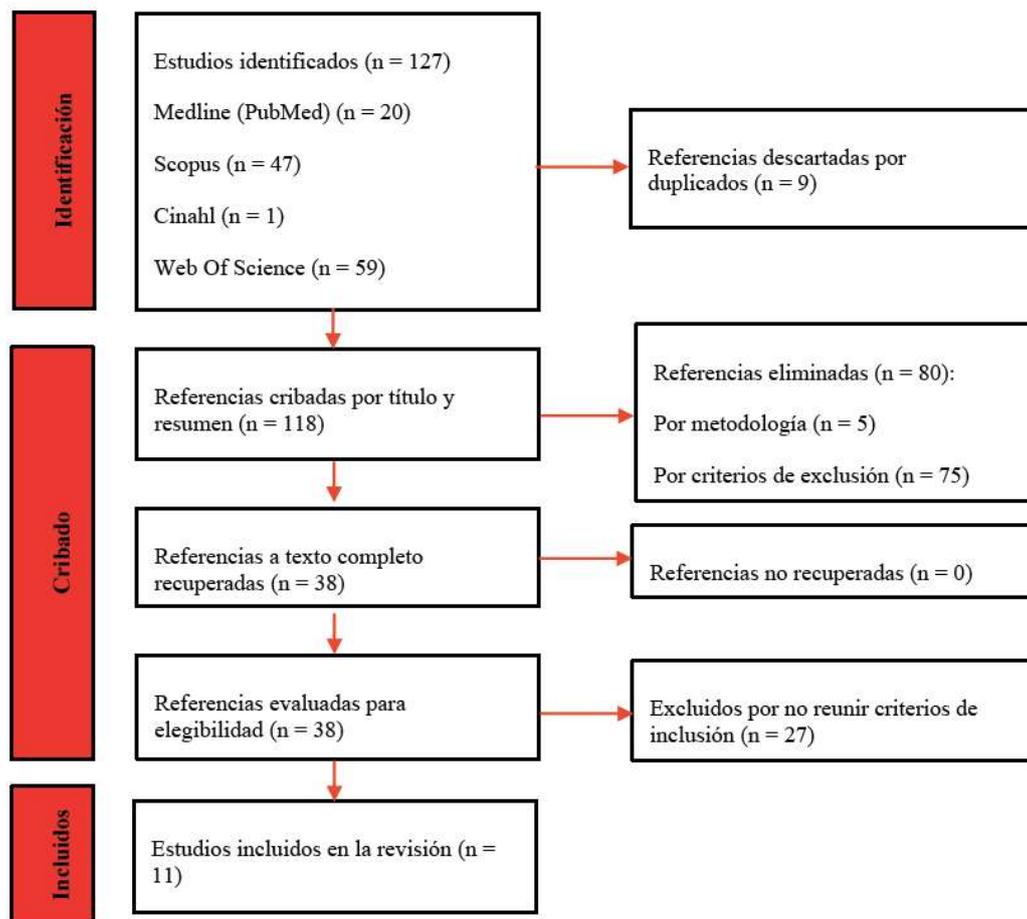


Figura 1. Diagrama de flujo. De elaboración propia a partir de PRISMA. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

A continuación, se incluye la tabla que recoge la información sobre los autores, años de publicación, país de estudio, tipología de las referencias (principalmente observacionales longitudinales, 4 prospectivos y 2 retrospectivos), tamaño muestral, objetivo y conclusiones principales de las referencias incluidas en la revisión.

Tabla 1. Autores, fecha de publicación, tipos de estudio, revistas y objetivos.

Autor (año de publicación)	País	Tamaño muestral	Tipología de estudio	Objetivo	Conclusiones
Ranger M. et al. (2014)	Canadá	n=101	Observacional retrospectivo	Relacionar el dolor y estrés a los 7 años de vida en niños nacidos gran prematuros.	En los neonatos prematuros sometidos a ventilación mecánica, el uso de morfina es útil para mitigar los efectos negativos del dolor, pero afecta neurológicamente en el comportamiento en la edad escolar.
Valeri B.O. et al. (2015)	Brasil y Canadá	n=13	Revisión de literatura	Asociación entre las experiencias dolorosas en neonatos tempranas y sus consecuencias a en el desarrollo a lo largo de los años.	En los neonatos prematuros el estrés asociado al dolor se correlaciona con alteraciones del comportamiento en la niñez temprana y tardía.

Tabla 1. Continuación.

Autor (año de publicación)	País	Tamaño muestral	Tipología de estudio	Objetivo	Conclusiones
Deindl P. et al. (2016)	Austria	n=140	Estudio de cohorte	Comparación, a corto plazo, antes y después de la aplicación de protocolo de manejo del dolor y sedación en el neurodesarrollo en prematuros.	La implementación de un protocolo de sedación neonatal incrementa la exposición a opioides, pero no afecta al neurodesarrollo durante el tiempo de ingreso en neonatos prematuros.
Zwicker J. et al. (2016)	Canadá	n=136	Estudio de cohorte	Examinar el efecto de la exposición a la morfina en el crecimiento del cerebelo y el neurodesarrollo en prematuros.	La exposición a la morfina en neonatos prematuros es una variable independiente asociada a un desarrollo cerebelar patológico y un neurodesarrollo más pobre con repercusiones en la niñez temprana.
Morag I. et al. (2017)	Israel	n=107	Observacional prospectivo	Examinar la relación entre el estrés provocado por el dolor conjunto a la inmadurez fisiológica y el neurodesarrollo alterado.	La mayor exposición a estrés relacionada con el dolor en los neonatos prematuros en ventilación mecánica invasiva se asocia a puntuaciones de desarrollo más bajas al año y medio de vida de edad corregida.
Cong X. et al. (2017)	Estados Unidos	n=50	Exploratorio prospectivo	Investigar el impacto de las experiencias dolorosas en el neurocomportamiento en neonatos prematuros	Comprender los mecanismos que alteran el neurodesarrollo a edades tempranas es la base para desarrollar estrategias neuroprotectoras específicas e individualizadas para mejorar el desarrollo infantil.
Duerden E. et al. (2018)	Canadá	n=155	Ensayo clínico	Relación entre la exposición a procedimientos dolorosos y la disminución del volumen talámico y su asociación cognitiva.	Se objetivan alteraciones regionales específicas en el tálamo y la vía talamocortical en neonatos prematuros expuestos a mayor cantidad de procedimientos dolorosos.
Gasparido C. et al. (2018)	Brasil	n=62	Descriptivo estadístico	Examinar los efectos individuales del dolor y el estrés en los neonatos prematuros en la edad preescolar.	Los hallazgos encontrados sobre las experiencias dolorosas en la etapa neonatal se extrapolan en una peor autorregulación y problemas de atención en los nacidos pretérmino.
McPherson C. et al. (2020)	Estados Unidos	n=87	Revisión de literatura	Manejo del dolor y la agitación en el cerebro inmaduro del neonato en la unidad de cuidados intensivos.	El dolor en los neonatos afecta en el comportamiento y el neurodesarrollo. La aplicación de protocolos de alivio del dolor farmacológicos y no farmacológicos resultan de gran utilidad en el manejo del dolor en esta población.
Cihlarova H. et al. (2022)	República Checa	n=20	Observacional retrospectivo	Validar la eficacia del paracetamol intravenoso de rescate en el postoperatorio frente a la morfina en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	El estudio centrado en el dolor postoperatorio muestra la seguridad del uso del paracetamol. Se requiere validación prospectiva de la dosificación y los esquemas de tratamiento de los fármacos analgésicos para lograr objetivos de eficacia.

Zühal C. et al. (2022)	Turquía	n=9	Metaanálisis	Analizar los efectos analgésicos de la leche materna en los recién nacidos.	El amamantamiento y la leche materna son intervenciones no farmacológicas efectivas en los procedimientos dolorosos
------------------------	---------	-----	--------------	---	---

4. DISCUSIÓN

El dolor en los neonatos y su efecto a corto y largo plazo sobre el neurodesarrollo ha sido minimizado durante muchos años, puesto que la definición tradicional del dolor se basa en la presencia de expresiones verbales y no verbales de las cuales carece esta población debido a su edad, sobre todo, cuando hablamos de neonatos prematuros. Sin embargo, estudios más recientes documentaron la susceptibilidad especial de los bebés prematuros hacia el dolor agudo y las reacciones adversas potenciales que este puede tener (metabólicas y conductuales)⁶.

La creciente evidencia sugiere que el dolor en los bebés, especialmente en los prematuros, es un factor clave predictor de una baja maduración, de tal forma que los neonatos que son sometidos a procesos dolorosos a edades tempranas (por ejemplo, cuidados intensivos) necesarios para salvar su vida, han demostrado una reducción de la materia blanca, del tracto corticoespinal y una menor cantidad de N-acetil aspartato/colina en la materia gris subcortical⁶. Asimismo, estudios sugieren que la exposición temprana a estímulos dolorosos en la edad neonatal es una variable independiente asociada a la alteración de la macroestructura del tálamo y su desarrollo metabólico (sobre todo en prematuros nacidos a las 28 SEG). Estas alteraciones del sistema nervioso pueden alterar el desarrollo neuromotor y la nocicepción (hipersensibilidad o hiposensibilidad a los estímulos dolorosos)⁷ así como la aceleración de la muerte neuronal debido a la respuesta inflamatoria al dolor ya que afecta a la citoarquitectura, derivando en una menor capacidad de desarrollo cerebral⁸. Estas alteraciones producidas por los estímulos dolorosos a edades tempranas están asociadas a un menor desarrollo de múltiples regiones de la corteza cerebral en la edad preescolar y escolar que pueden producir una reducción de la capacidad de atención y concentración, debido a los bajos niveles de cortisol, las cuales son predictivas de las dificultades cognitivas y la hiperactividad/impulsividad en estas edades^{9,10}.

Dentro de las técnicas y procedimientos que causan estímulos dolorosos se encuentran principalmente aquellas que requieran de la rotura de la piel (extracción sanguínea, canalización venosa/arterial, etc), así como la ventilación mecánica invasiva. Se estima que, durante su ingreso de 4 semanas en la unidad de cuidados intensivos neonatales, los neonatos experimentan a un total aproximado de 643 procedimientos agudos potencialmente dolorosos (unos 23 por día) y unas 1193 horas estimadas de eventos estresantes repetitivos durante la estancia¹¹. De esta manera, se establece la necesidad de una forma sistemática de evaluar el dolor y el estrés neonatal durante su estancia hospitalaria con el objetivo de disminuir las consecuencias a corto y largo plazo que conllevan estos procedimientos en el neurodesarrollo y poder minimizarlos. Las herramientas de valoración del dolor neonatal utilizadas deben tener en cuenta indicadores como son las respuestas fisiológicas (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno, etc) que no sean debidas a otro proceso; el comportamiento del neonato (llanto, expresión facial, reacciones corporales de movimiento, capacidad de calma, color de la piel, etc) y el contexto en el que se realiza el procedimiento (bebé dormido o despierto, entorno ruidoso o calmado, etc)⁶.

Dentro de las intervenciones utilizadas para la disminución del estímulo doloroso existen dos grupos, las técnicas no farmacológicas y las farmacológicas⁶. En cuanto a las técnicas no farmacológicas encontramos la succión no nutritiva, la leche materna (ya sea por medio del amamantamiento, por medio del olor de la leche materna o a través del gusto de esta), el contacto piel con piel y el método canguro. También existe la colocación facilitada, la cual se realiza inmediatamente después del estímulo doloroso (al menos 30 segundos tras el estímulo) y produce una regulación inmediata^{6,12}.

En lo referente a las técnicas farmacológicas, estas se basan principalmente en el uso de fármacos opiáceos, donde la morfina suele tener el papel protagonista, sobre todo cuando el neonato se encuentra en terapia de ventilación mecánica invasiva. No obstante, diversos autores difieren sobre la posibilidad de afectación en el neurodesarrollo a consecuencia del uso de este fármaco, puesto que ha demostrado tener efectos a nivel estructural y de dinámica de fluidos cerebrales, sin embargo, estos efectos, según la mayoría de los estudios revisados, desaparecen entre los 18 meses y los 24 meses de vida, por lo que se consideran transitorios¹³⁻¹⁵.

En cuanto a la discrepancia en el uso de la morfina, autores han estudiado la posibilidad del uso de otros analgésicos de forma individual o como rescate en conjunto con otro fármaco, como es el paracetamol, ya que este se considera dentro de unos márgenes de seguridad más amplios. Sin embargo, se ha podido observar que el uso de paracetamol intravenoso como rescate no disminuye la necesidad del uso del morfínico, por lo que su uso no estaría justificado. No obstante, no se desestima esta posibilidad, puesto que los estudios realizados hasta la fecha son insuficientes y se precisa de una validación prospectiva, como bien se indica en las conclusiones de dicha referencia¹⁶.

En cuanto a las limitaciones de la presente revisión destaca el tamaño muestral relevante para el estudio, el cual es considerablemente pequeño y, por tanto, con mayor posibilidad de sesgos de información.

5.- CONCLUSIONES

Objetivo específico 1. El dolor es una variable independiente e individual que afecta directamente en la alteración del neurodesarrollo en el neonato y que provoca consecuencias a corto, medio y largo plazo, debido a la inmadurez y plasticidad del sistema nervioso de estos, el cual es especialmente lábil a los estímulos dolorosos, produciendo alteraciones fisiológicas, sensitivas, motoras y emocionales, especialmente en los neonatos nacidos pretérmino.

Objetivo específico 2. Las técnicas que producen mayor nivel de percepción dolorosa son las que implican la rotura de la piel (extracción sanguínea, canalización de vía venosa periférica/arterial, etc). Asimismo, la ventilación mecánica invasiva y otros procedimientos considerados más “cotidianos” que pueden desembocar en estímulos dolorosos en el día a día.

Objetivo específico 3. Las intervenciones para mitigar la percepción dolorosas no farmacológicas demuestran una eficacia elevada cuando se realizan de manera sistemática y estandarizada (lactancia materna, succión no nutritiva, contacto piel con piel y método canguro). Por su parte, las medidas farmacológicas con opioides siguen constituyendo la base en la analgesia en los neonatos sometidos a múltiples técnicas dolorosas durante el ingreso hospitalario, sin embargo, se dejan abierta la propuesta de líneas de investigación sobre el uso de otros fármacos diferentes a los opioides, ya sea de forma única o en complemento a estos.

La información recuperada en la presente revisión tiene una implicación para la práctica clínica y de la profesión en cuanto a la mejora en la información aportada al personal sanitario que brinda cuidados a los neonatos hospitalizados y en la posibilidad de nuevas investigaciones futuras sobre la correlación existente entre el dolor neonatal y el neurodesarrollo patológico en esta población.

REFERENCIAS

- [1] Hatfield LA. Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surg Neurol Int.* 2014 Nov 13;5(Suppl 13):S479-89. doi: 10.4103/2152-7806.144630. PMID: 25506507; PMCID: PMC4253046.
- [2] Fernández S, Funes S, Galetto S, Herrera S, Juárez CE, Lew A, et al. Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(5):180-194. doi: 10.5546/aap.2019.S180
- [3] Grunau RE. Personal perspectives: Infant pain-A multidisciplinary journey. *Paediatr Neonatal Pain.* 2020 Apr 28;2(2):50-57. doi: 10.1002/pne2.12017
- [4] Walker SM. Neonatal Pain. *Paediatr Anaesth.* 2013;24(1):39-48. doi: 10.1111/pan.12293
- [5] Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850
- [6] McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* 2020 Aug;88(2):168-175. doi: 10.1038/s41390-019-0744-6
- [7] Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci.* 2018 Jan 24;38(4):878-886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017
- [8] Morag I, Rotem I, Frisch M, Hendler I, Simchen MJ, Leibovitz L, et al. Cumulative pain-related stress and developmental outcomes among low-risk preterm infants at one year corrected age. *Early Hum Dev.* 2017 Jun;109:1-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.010
- [9] Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain.* 2015 Apr;31(4):355-62. doi: 10.1097/AJP.000000000000114. PMID: 24866853
- [10] Gaspardo CM, Cassiano RGM, Gracioli SMA, Furini GCB, Linhares MBM. Effects of Neonatal Pain and Temperament on Attention Problems in Toddlers Born Preterm. *J Pediatr Psychol.* 2018 Apr 1;43(3):342-351. doi: 10.1093/jpepsy/jsx140
- [11] Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, Fitzsimons M, McGrath JM, Henderson WA. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Hum Dev.* 2017 May;108:9-16. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.003

- [12] Çamur Z, Erdoğan Ç. The Effects of Breastfeeding and Breast Milk Taste or Smell on Mitigating Painful Procedures in Newborns: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breastfeed Med.* 2022 Oct;17(10):793-804. doi: 10.1089/bfm.2022.0134
- [13] Deindl P, Giordano V, Fuiko R, Waldhoer T, Unterasinger L, Berger A, et al. The implementation of systematic pain and sedation management has no impact on outcome in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* 2016 Jul;105(7):798-805. doi: 10.1111/apa.13334
- [14] Ranger M, Synnes AR, Vinall J, Grunau RE. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain.* 2014 Jul;18(6):844-52. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00431.x
- [15] Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr.* 2016 May;172:81-87.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.024
- [16] Cihlarova H, Bencova L, Zlatohlavkova B, Allegaert K, Pokorna P. Rescue Paracetamol in Postoperative Pain Management in Extremely Low Birth Weight Neonates Following Abdominal Surgery: A Single Unit Retrospective Study. *Front Pediatr.* 2022 Jun 23;10:895040. doi: 10.3389/fped.2022.895040