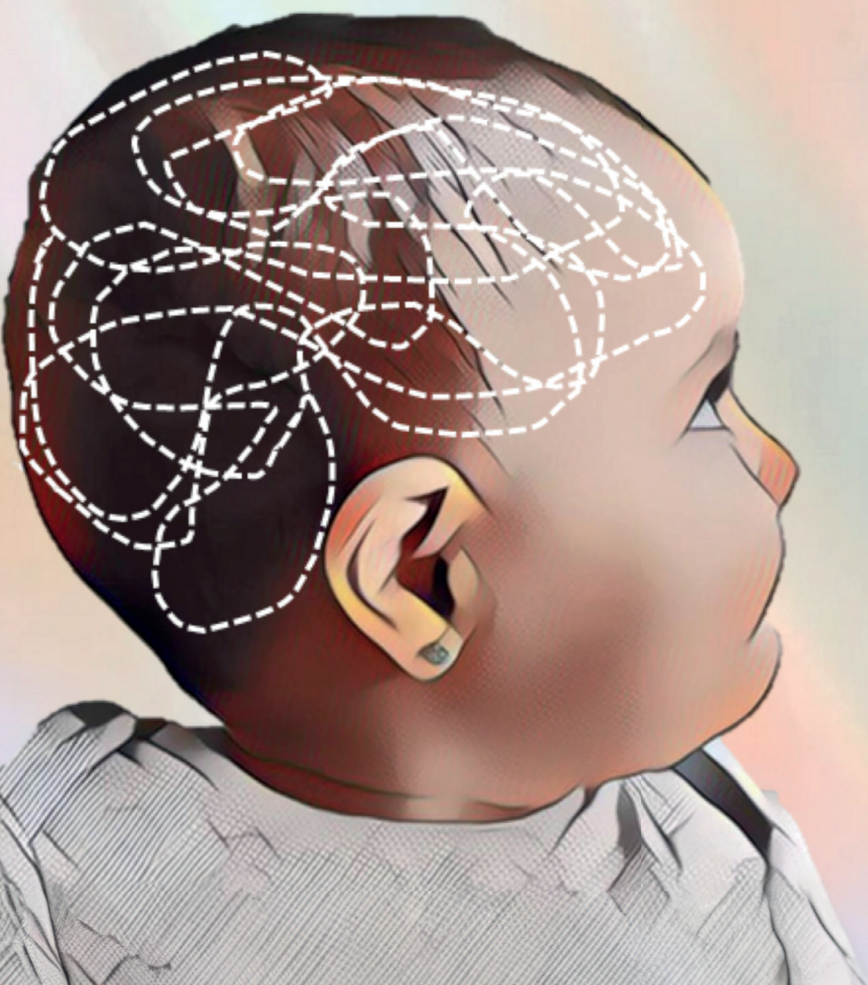


José Alfredo Lacerda De Jesus
Rosana Maria Tristão
(organizadores)

1ª edição

Dor em Recém-nascidos

Dos Mecanismos às Repercussões em Longo Prazo





Universidade de Brasília

Reitora
Vice-Reitor

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora

Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Fernando César Lima Leite
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

Dor em Recém-nascidos

Dos Mecanismos às Repercussões em Longo Prazo

1ª edição

EDITORA



UnB

Equipe editorial
: **Coordenação de produção editorial** : Margareth Graciano
: **Revisão** : Yumi T. Melo
: **Diagramação** : Vinnie Graciano
: **Arte visual da capa** : Lívia Tristão

: © 2024 Editora Universidade de Brasília
: Editora Universidade de Brasília
: Centro de Vivência, Bloco A – 2ª etapa, 1º andar
: Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF
: CEP: 70910-900
: www.editora.unb.br
: contatoeditora@unb.br

: Todos os direitos reservados.
: Nenhuma parte desta publicação poderá ser
: armazenada ou reproduzida por qualquer meio
: sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

D693 Dor em recém-nascidos [recurso eletrônico] : dos mecanismos às repercussões em longo prazo / organizadores José Alfredo Lacerda de Jesus, Rosana Maria Tristão. – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2024.
299 p.

Formato PDF.
ISBN 978-65-5846-257-6.

1. Recém-nascidos. 2. Dor. I. Jesus, José Alfredo Lacerda de (org.). II. Tristão, Rosana Maria (org.).

CDU 612.648:616.8-009.7

ORGANIZADORES

José Alfredo Lacerda de Jesus

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1980). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (1986). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2011). Pós-Doutorado no Hospital Universitário das Crianças Rainha Fabíola (HUDERF), Universidade Livre de Bruxelas, Bélgica (2017-2018) e na Faculdade de Medicina da Universidade NOVA de Lisboa, Portugal (2023). É especialista em Pediatria (1992) e Neonatologia (2000) pelas Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Atua como professor de Neonatologia na Área da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) e pesquisador sobre Neurodesenvolvimento Fetal e Neonatal, com ênfase em Sensação e Percepção.

Rosana Maria Tristão

Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Estudo da Dor, Estresse e Sono em Recém-Nascidos pela Universidade de Oxford, Departamento de Pediatria, Inglaterra; Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Cérebro Social de Bebês pela Universidade de Londres, Birkbeck College, Inglaterra; Professora convidada do Programa de Ciências Cognitivas da Universidade de Kaiserslautern, Alemanha; Doutora pela Universidade de Brasília (1995 e 2001); Graduada em Psicologia pela Universidade de Brasília (1986).

AUTORES COLABORADORES

Andrea Amaro Quesada

Graduação em Psicologia pela Universidade de Brasília (2005), Mestrado em Ciências do Comportamento (Neurociências e Cognição) pela Universidade de Brasília (2007), PhD em Neurociências pela Ruhr-Universität Bochum–Alemanha (2012) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2013), Fortaleza, Brasil.

Áurea Nogueira de Melo

Doutorado em Medicina, Interna Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil (1983). Professora Adjunta IV da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil.

Catia Sousa Govêia

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – TSA/SBA, Professora de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Supervisora do PRM em Anestesiologia da Universidade de Brasília, Presidente da Comissão de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Anestesiologia – Gestão 2019 e 2020, Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1995) e Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2007). Atualmente é professora de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Dioclécio Campos Júnior

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1966), mestrado em Pediatria–Université Libre de Bruxelles (1971) e doutorado em Pediatria–Université Libre de Bruxelles (1992). É Professor Titular Emérito da Universidade de Brasília. É membro titular da Academia Brasileira de Pediatria. Foi presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria, atuando principalmente nos seguintes temas: vínculo mãe-filho, aleitamento materno, nutrição infantil, crescimento e desenvolvimento, epigenética, estresse tóxico,

nutrição, estreptococcias, parasitologia, saúde pública e comunicação. Atualmente é Presidente do Global Pediatric Education Consortium (GPEC).

Diogo Moraes Lins de Carvalho

Graduando em Medicina pela Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

Elaine M Boyle

Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Ciências Biológicas e Psicologia, Universidade de Leicester, Centro de Medicina, Editora do Journal Pediatric and Neonatal Pain, Leicester, Inglaterra.

Elvidina Nabuco Adamsom-Macedo

PhD em Psicologia Neonatal Neonatal Bedford College, Londres. Emeritus Professor e Professora Titular de Saúde Mental Materno-Infantil, ex-School of Health, Universidade de Wolverhampton, Wolverhampton, Inglaterra.

Geraldo Magela Fernandes

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (2007). Residência Médica em Pediatria na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Distrito Federal no Hospital Regional da Asa Sul/Hospital Materno Infantil de Brasília (2011). Residência Médica em Neonatologia na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Distrito Federal no Hospital Regional da Asa Sul/Hospital Materno Infantil de Brasília (2012), Brasília, Brasil. Professor Assistente da Área de Medicina e do Adolescente - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. É Mestre em Ciências Médicas – Área de Concentração Pediatria pela Universidade de Brasília (2019) e Doutorando pela mesma Área e Instituição (2020-Atual).

Janaína André Peñaranda Barbosa

Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde, ESCS, e Residência Médica pelo Hospital Materno Infantil, Brasília, Brasil.

João da Costa Pimentel Filho

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1984); Residência Médica na área de Pediatria (1986); Residência em Neonatologia pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (1991); título de especialista em Pediatria pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Pediatria; Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2000)

e Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2010) com período na Universidade Livre de Bruxelas (2006-2008). Atualmente é professor adjunto na área de Medicina da Criança e do Adolescente na Universidade de Brasília. Ex-coordenador do Centro de Clínicas Pediátricas do Hospital Universitário de Brasília. Tem experiência e atua principalmente nas áreas de neonatologia e medicina no sono da criança.

José Alfredo Lacerda de Jesus

Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1980). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (1986). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2011). Pós-Doutorado no Hospital Universitário das Crianças Rainha Fabíola (HUDERF), Universidade Livre de Bruxelas, Bélgica (2017-2018) e na Faculdade de Medicina da Universidade NOVA de Lisboa, Portugal (2023). É especialista em Pediatria (1992) e Neonatologia (2000) pelas Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Atua como professor de Neonatologia na Área da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) e pesquisador sobre Neurodesenvolvimento Fetal e Neonatal, com ênfase em Sensação e Percepção.

Karina Nascimento Costa

Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1986), Mestrado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (1998) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (2009). Atualmente é Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Criança e do Adolescente da Universidade de Brasília, foi docente da Escola Superior de Ciências da Saúde (2002-2009).

Kelly Cristina Santos de Carvalho Bonan

Possui Mestrado na área de sono dos bebês prematuros pela Universidade de Brasília (2014), tem graduação em Enfermagem e Obstetrícia pela Universidade de Brasília (2000) e graduação em Licenciatura em Enfermagem pela Universidade de Brasília (2002). Atualmente é enfermeira assistencialista da Universidade de Brasília. Tem experiência na área de Enfermagem, com ênfase em neonatologia

Larissa Govêia Moreira

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – TSA/SBA, corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Preceptora do Programa de Residência Médica do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

Luís Cláudio de Araújo Ladeira

Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia, corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento do Centro de Anestesiologia da Universidade de Brasília, Preceptor do PRM em Anestesiologia da Universidade de Brasília, Responsável Técnico – Anestesiologia HUB-UnB/EBSERH, Brasília, Brasil.

Márcia Gomes Penido Machado

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Criança de risco-ACRIAR/ FM-UFMG. Vice-Presidente da Sociedade Mineira de Pediatria. Instrutora e Membro do grupo executivo nacional e mineiro do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria, Belo Horizonte, Brasil.

Maria Beatriz Martins Linhares

Psicóloga, Especialista em Psicologia Clínica Infantil e Psicologia Hospitalar. Professora Associada (Sênior), Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Laboratório de Pesquisa em Prevenção de Problemas de Desenvolvimento e Comportamento da Criança (LAPREDES), Ribeirão Preto, Brasil.

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Professor Associado IV da Universidade Federal de Minas Gerais e Consultora Nacional do Método Canguru do Ministério da Saúde do Brasil. Foi Presidente do Comitê de Aleitamento Materno da Sociedade Mineira de Pediatria, por dois mandatos. Atua como orientadora plena do curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de ênfase Saúde da Criança e do Adolescente-Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, Brasil.

Maria de Fátima Junqueira-Marinho

Pesquisadora Titular em Saúde Pública, Área de Atenção à Saúde do Recém-Nascido, Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Maria Eduarda Ponte de Aguiar

Graduanda em Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Mariana Bueno

Enfermeira, Especialista em Enfermagem Neonatal, Mestre em Enfermagem e Doutora em Ciências pela Escola da Enfermagem da Universidade de São Paulo, Research Fellow no The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Mércia Maria Braga Rocha

Mestrado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (1996) e doutorado em Cirurgia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (2001). Professora-Adjunto Aposentada da Universidade de Brasília, Cirurgia Pediátrica, Brasília, Brasil.

Naiara Viudes Martins Nóbrega

Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (2013), residência médica em Pediatria pelo Hospital Materno Infantil de Brasília (2015) e residência médica em Endocrinologia e Metabologia Pediátrica pela Universidade de Brasília (2018), Brasília, Brasil.

Paulo Henrique Conti Júnior

Graduando em Medicina pela Universidade de Brasília, Brasil.

Raquel Cristine de Paula Assis

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Goiás, residência médica em Pediatria pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, residência médica em Medicina Intensiva Pediátrica pelo Hospital de Base de Brasília, Brasília, Brasil.

Rita de Cássia Xavier Balda

Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Professora Afiliada de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Roberta Costa

Doutora em Enfermagem pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem. Professora Adjunto IV do Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Docente do Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PEN/UFSC) e do Programa de Pós-graduação Gestão do Cuidado em Enfermagem – Modalidade Profissional (PPGPENF/UFSC). Editora Chefe da Revista Texto & Contexto Enfermagem, Líder do Laboratório Interprofissional de Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde Obstétrica e Neonatal (LAIPISON). Consultora do Ministério da Saúde para o Método Canguru.

Rosana Maria Tristão

Pós-Doutora em Neurociências Aplicadas ao Estudo da Dor, Estresse e Sono em Recém-Nascidos pela Universidade de Oxford, Departamento de Pediatria, Inglaterra; Pós-Doutorado em Neurociências Aplicadas ao Cérebro Social de Bebês pela Universidade de Londres, Birkbeck College, Inglaterra; Professora convidada do Programa de Ciências Cognitivas da Universidade de Kaiserslautern, Alemanha; Doutora pela Universidade de Brasília (1995 e 2001); Graduada em Psicologia pela Universidade de Brasília (1986).

Ruth Guinsburg

Livre-Docente em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Professora Titular de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Sauro Emerick Salomoni

Graduação (2004) e mestrado (2008) em Engenharia Elétrica pela Universidade de Brasília, e doutorado em Engenharia Biomédica pela Universidade de Aalborg (2012). Atualmente é pesquisador na Universidade de Queensland, Queensland, Austrália.

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Professora Adjunta do curso de fisioterapia na Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia (FAEFI-UFU); Docente da pós-graduação em Ciências da Saúde na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (FAMED-UFU); Consultora do Ministério da Saúde para o Método Canguru.

Zeni Carvalho Lamy

Doutora em Saúde da Criança e da Mulher (2000) pelo Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Professora Associada do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão.

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Os desafios de estudar a dor _____ **17**

José Aparecido da Silva e Rosemary Conceição dos Santos

SEÇÃO 1: MECANISMOS DA DOR

CAPÍTULO 1

NEUROARQUEOLOGIA DA DOR: DESAFIOS AOS MODELOS TEÓRICOS _____ **27**

Elvidina Nabuco Adamsom-Macedo e Rosana Maria Tristão

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS NOCICEPTIVOS PERIFÉRICO E CENTRAL _____ **47**

Aurea Nogueira de Melo

CAPÍTULO 3

O FETO HUMANO, A RESPONSABILIDADE À DOR E O NOCICEPTIVO _____ **55**

Mércia Maria Braga Rocha

CAPÍTULO 4

MECANISMOS DE DOR E DIFERENÇAS ENTRE ADULTOS, CRIANÇAS E BEBÊS _____ **67**

Elaine M Boyle

SEÇÃO 2: IMPACTO DA EXPERIÊNCIA DOLOROSA EM CURTO E LONGO PRAZO

CAPÍTULO 5

O IMPACTO DO ESTRESSE NO NEURODESENVOLVIMENTO _____ 83

Andrea Amaro Quesada e Rosana Maria Tristão

CAPÍTULO 6

MODULAÇÃO DA RESPOSTA DOLOROSA: SENSITIZAÇÃO *VERSUS* HABITUAÇÃO _____ 95

Rosana Maria Tristão, Diogo Moraes Lins de Carvalho, Maria Eduarda Ponte de Aguiar, Paulo Henrique Conti Júnior e Naiara Viudes Martins

CAPÍTULO 7

DOR E INTERAÇÕES SENSO-MOTORAS _____ 109

Sauro Emerick Salomoni

SEÇÃO 3: AVALIAÇÃO DA DOR

CAPÍTULO 8

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR PROCEDURAL NO RECÉM-NASCIDO: ABORDAGEM UNIDIMENSIONAL E MULTIDIMENSIONAL _____ 173

Rita de Cássia Xavier Balda e Ruth Guinsburg

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO GRAVEMENTE ENFERMO _____ 191

Márcia Gomes Penido Machado e Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

CAPÍTULO 10

ANESTESIA E ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA NO NEONATO _____ 199

Catia Sousa Govêia, Larissa Govêia Moreira e Luís Cláudio de Araújo Ladeira

CAPÍTULO 11

DOR VISCERAL NO RECÉM-NASCIDO _____ 217

Karina Nascimento Costa e Geraldo Magela Fernandes

SEÇÃO 4: O MANEJO DA DOR

CAPÍTULO 12

MANEJO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO CIRÚRGICO _____ 227

Mércia Maria Braga Rocha

CAPÍTULO 13

DOR NO RECÉM-NASCIDO: O PAPEL PARENTAL NO CUIDADO DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO _____ 239

Zeni Carvalho Lamy, Maria de Fátima Junqueira-Marinho e Maria Beatriz Martins Linhares, Mariana Bueno

CAPÍTULO 14

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS DE ALÍVIO DA DOR _____ 253

Roberta Costa e Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

CAPÍTULO 15

DOR NO RECÉM-NASCIDO EM CUIDADO PALIATIVO _____ 267

Raquel Cristine de Paula Assis e Janaína André Peñaranda Barbosa

CAPÍTULO 16

SONO E DOR EM BEBÊS RECÉM-NASCIDOS _____ 275

Kelly Cristina Santos de Carvalho Bonan, João da Costa Pimentel Filho, Rosana Maria Tristão, José Alfredo Lacerda de Jesus e Dioclécio Campos Junior

CAPÍTULO 17

DOR CRÔNICA NO PERÍODO NEONATAL: ELA EXISTE? _____ 285

José Alfredo Lacerda de Jesus

CONSIDERAÇÕES FINAIS _____ 291

ÍNDICE REMISSIVO _____ 293

PREFÁCIO

OS DESAFIOS DE ESTUDAR A DOR

José Aparecido da Silva*

Rosemary Conceição dos Santos**

Primeiramente, nossos cumprimentos aos organizadores e aos autores dos criativos e inteligentes capítulos inseridos neste excelente livro acerca do fenômeno da dor. Temos certeza de que, ao finalizarem a leitura do mesmo, seus leitores, independente de vieses de formação clínico-teórica, terão uma visão compreensiva sobre o que se sabe, até o momento, acerca do intrigante e desafiante fenômeno da dor em humanos, especialmente em recém-nascidos. Experiência subjetiva e multifacetada, que varia consideravelmente entre indivíduos, a percepção de dor é influenciada pela idade (neonatos, crianças, adolescentes, adultos, idosos), personalidade, sexo, classe social, experiência passada, estratégias de enfrentamento individuais, cultura e circunstâncias momentâneas. Um exemplo? A má experiência no manejo e no tratamento da dor de uma criança certamente influenciará como esta lidará com as experiências futuras de eventos dolorosos. Entretanto, cumpre lembrar que, em relação à intensidade da dor, o que um paciente pode descrever como sensação dolorosa severa para si, pode ser apenas leve, ou moderada, para outro. Similarmente, a qualidade da dor, indicada por seus descritores, como, por exemplo, queimando ou sufocando, pode significar diferentes coisas para diferentes pacientes, fazendo com que o processo de avaliação e mensuração da mesma seja ainda mais complexo. O resultado de uma avaliação inadequada da dor e, por conseguinte, de seu subsequente manejo, podem, portanto, serem agravados resultando em consequências fisiológicas e psicológicas do tipo morbidade pós-operatória aumentada, retardo na recuperação, atraso no retorno às atividades normais e uma redução na satisfação

do paciente. Importante: um inadequado manejo da dor pós-operatória pode levar à dor persistente após cirurgias, aumentando a necessidade de cuidados de saúde, elevando substancialmente os custos médico-hospitalares.

Em outras palavras, dor é um indicador que deve ser avaliado e compreensivamente analisado dentro de um modelo biopsicossocial que reconheça os fatores fisiológicos, psicológicos e ambientais que influenciam sua experiência global, envolvendo, também, o paciente na busca por aliviar o estresse e a ansiedade que ele pode vir a apresentar. Por sua vez, em alguns pacientes, particularmente nos que se submeteram às grandes e complexas cirurgias, ou que experienciaram múltiplos traumas em algum momento, certamente coexistem muitas diferentes fontes de dor, a qual pode emanar da ferida cirúrgica, do trauma, da dor secundária decorrente à imobilização, aspiração endotraqueal, ou ao mover ou virar o paciente.

No livro *Dor em recém-nascidos: dos mecanismos às repercussões em longo prazo*, magnificamente construído, organizado e compreensivamente editado, os Professores Doutores José Alfredo e Rosana Tristão, ambos profundos conhecedores do intrigante fenômeno que é a percepção de dor, descrevem, e analisam, o estado da arte sobre a dor no feto e no recém-nascido prematuro e no recém-nascido a termo. Dentre seus vários objetivos, os capítulos agregados no livro têm a meta de cooperar com a difícil tarefa de compreender o fenômeno do processamento da informação dolorosa em seres humanos numa faixa etária tão especial do desenvolvimento

neurológico. Em comum, os capítulos objetivam ajudar os pequenos pacientes, seus pais e as equipes variadas de saúde que os acompanham a passarem pela experiência dolorosa com o menor impacto negativo possível. Tarefa difícil, complexa, multifacetada, por certo, mas não impossível, o que faz com que os organizadores e os autores dos diferentes capítulos sejam parabenizados pelo magnífico empreendimento ora concretizado no excelente livro que nos ofertam tanto para o nosso conhecimento quanto para o exercício da prática clínico-hospitalar.

Da descrição e complexidade da dor

Você já parou para pensar como as pessoas descrevem a dor que estão sentindo? Elas o fazem levando em consideração as sensações, os motivos, as compreensões que têm do mundo e das coisas e, principalmente, suas emoções. A importância disso? O fato de, muitas vezes sem o saber, estarem reconhecendo, e avaliando, dor através dos diferentes componentes e dimensões da mesma. Mas nem sempre foi assim. No passado, grande número de estudos sobre dor, e as formas de contê-la, ou seja, de promover sua analgesia, consideraram-na um elemento de dimensão unitária, variando apenas em intensidade. O resultado disso? A tendência negativa de se considerar apenas a dimensão dolorosa sentida no momento da avaliação, ficando induzido a desconsiderar uma elevada variabilidade de mecanismos capazes de promover um tratamento mais eficiente de dor. Pacientes, quando descrevem a magnitude de dor que estão sentindo, tendem a valorizar muito a intensidade

do desconforto e o sofrimento, ansiedade e angústia por aquela gerado. Entretanto, para que se conheça a eficácia de diferentes fármacos analgésicos ou qualquer outra intervenção psicológica, nutricional, fisioterápica, estudiosos do assunto precisam contar com algo mais do que subjetividades: precisam de números que indiquem, fidedignamente, se a dor diminuiu de alguma forma. Em outras palavras, precisam de estudos da sensação de dor fundamentados cientificamente.

Sendo a avaliação da dor clínica baseada, usualmente, em registros verbais, ou nos descritores comumente usados pelos pacientes para descreverem a dor que estão vivenciando naquele momento, um problema recorrente relaciona-se ao grau em que esses descritores verbais compartilham os mesmos significados entre as principais dimensões da dor. Ou seja, quando um dado descritor de dor apresenta mais do que um único significado a ele associado. A solução para este problema foi estudiosos elaborarem instrumentos multidimensionais de avaliação de dor capazes de avaliarem as qualidades sensoriais, afetivas e avaliativas da dor, juntamente com vários outros aspectos, tais como intensidade, padrão e localização. Seu alcance? Devem ser traduzidos, e padronizados, para diferentes culturas, raças, sexos ou faixas etárias e populações especiais graças a sua amplitude e fidedignidade. Por sua vez, seria a dor também afetada pela experiência passada e pela cultura? Certamente. Desde as dores do corpo, espírito e coração, mencionadas por nossos antepassados, às mágoas e desilusões que pontuam nossas vidas, todas, em conjunto, afetam nossos comporta-

mentos, e são por estes afetadas, construindo os sistemas de valores humanos e conferindo significado e sentido ao real em que se vive. Contemporaneamente, também os deslocamentos intra e intercontinentais, com suas diferentes implicações sociais, culturais e até religiosas, contribuem para a complexidade da dor. Por quê? Porque o homem, enquanto organismo inter-relacionado em si, entre si e com o mundo e os outros animais, sofre e reflete o sofrimento físico e psíquico que sente. Mas considerá-la um sinal vital não seria algo recente?

Dor: quinto sinal

Foi no final dos anos 90 que a dor veio a ser considerada como “quinto sinal vital” na literatura médica. O que significa isso na prática? Significa que seu registro rotineiro, após temperatura, pulsação, pressão arterial e respiração, tornou-se imprescindível na responsabilidade clínica. Significa, também, que, para minorar, adequadamente, o sofrimento dos pacientes com dor, era fundamental mensurá-la através de escalas apropriadas. Dentre estas, as de categoria numérica, verbal ou facial, foram sendo incorporadas aos variados contextos clínico-hospitalares, tornando-se, muitas vezes, populares para diferentes profissionais da saúde. Por sua natureza subjetiva, a sensação de dor não pode ser pontualmente registrada por instrumentos físicos que, usualmente, mensuram diretamente o peso corporal, a temperatura, a altura, a pressão arterial e a pulsação. A despeito disso, a mensuração de dor é extremamente importante no ambiente clínico e hospitalar, uma vez que é a partir dela que médicos chegam à decisão

de que tipo de tratamento, e conduta terapêutica, prescrever, bem como, quando este deve ser interrompido. Assim constituída, a dor, enquanto experiência pessoal e subjetiva, é algo que somente pode ser sentido pelos que ela acomete, passou a ser definida como tudo o que a pessoa sente, do jeito que, e quando, esta sente. O que leva a autoavaliação ser o indicador mais confiável da existência, e da intensidade, da mesma, bem como, as escalas serem consideradas material essencial para avaliar, e mensurar, a percepção da mesma, visando seu melhor manejo e controle.

Mensurada apropriadamente, tal fato torna possível verificar se os riscos de um determinado tratamento superam os danos causados pelo problema clínico, bem como, viabilizam escolher a melhor, e mais segura, conduta terapêutica. O alcance disso? Fazer um melhor acompanhamento, e análise, dos mecanismos de ação de diferentes drogas analgésicas, ajustando doses e frequência de sua administração. Uma vez bem-sucedida a conduta terapêutica, cessa-se a dor e o desprazer a ela associado. Mas, existiriam casos em que sentir dor é importante para se continuar vivendo?

Dor e Sobrevivência

A sensação de dor é fundamental para a sobrevivência. Por quê? Porque se trata do primeiro indicador de que uma lesão tecidual está ocorrendo no organismo. Qualquer estímulo, dentre eles o calor, o frio, a pressão, a corrente elétrica, os irritantes químicos e, até mesmo, os movimentos mais bruscos, que resulte em lesão, ou ferimento, conduz a uma sensação de dor. Todavia, diferente de ou-

tros sistemas sensoriais, o sistema sensorial para a dor é extremamente amplo: uma sensação dolorosa pode ser iniciada em qualquer parte do corpo ou no próprio sistema nervoso central. Várias regiões do corpo são emparelhadas aos vários tipos de sensações de dor. Sua complexidade e natureza multidimensional, as quais são evidentes mesmo nas análises mais elementares dos vários tipos de dor, têm, contudo, obstruído virtualmente o desenvolvimento de uma definição adequada de dor, ou, o que talvez seja mais importante, têm dificultado a construção de uma teoria geral da dor, bem como, a derivação de técnicas de tratamento claramente eficazes.

A análise do fenômeno da dor deve, portanto, ser concebida dentro do contexto fundamental de uma relação estímulo e sensação. E isso se generaliza para os problemas que ocorrem para a sensação de som, de cor ou de brilho. Embora, naturalmente, inúmeros problemas esperem resolução experimental, nestes casos, obviamente, a derivação de funções psicofísicas, que especificam a dependência funcional da magnitude da resposta de dor em relação a alguma propriedade física do estímulo, pode ser facilmente estabelecida. O que, de fato, torna a dor uma variável psicológica complexa e, às vezes, misteriosa? A grande e desproporcional concentração de fenômenos relacionados a ela em casos em que nenhum estímulo aparente possa ser identificado como desencadeador do fato. Um exemplo? A dor num membro-fantasma, ou provocada por queimadura, que podem persistir por meses, mesmo após a lesão dos tecidos ter-se regenerado. Inversamente e,

talvez, mesmo mais intrigante, são aqueles exemplos nos quais estímulos nociceptivos independentemente demonstráveis fracassam em evocar sensações dolorosas em certos indivíduos, como, por exemplo, insensibilidade congênita à dor, ou em algumas circunstâncias especiais, tais como, participando de certas cerimônias religiosas ou, quando ocorrendo ferimento no campo de batalha, que pode render-lhe segurança no futuro. A que isso leva? A tornar a avaliação e a mensuração da dor um problema psicofísico, envolvendo a detecção, a discriminação e a magnitude da sensação a estímulos dolorosos.

Das dimensões da dor

Muitos estudiosos tratam a dor como uma simples dimensão, variando apenas na magnitude sensorial. Mas, descrevê-la somente em termos de sua intensidade é o mesmo que especificar o mundo visual apenas em termos da intensidade luminosa, sem considerar o padrão, a cor, a textura. Apenas uma definição que integre todas estas características da sensação de dor pode ser significativa no contexto clínico e de pesquisa. Por sua vez, a dor experimental (produzida em laboratórios) e a dor clínica (real) também diferem na fonte do desconforto e pelas reações afetivas e cognitivas do indivíduo. A intensidade da dor experimental é usualmente muito menor do que a severidade da dor clínica. Embora seja tecnicamente possível manipular a dor experimental para que ela produza padrões de sofrimento, angústia, ansiedade, duração e nível de intensidade os mais similares àqueles que ocorrem com a dor clínica, tais manipulações, felizmente, não são

éticas e nem mesmo legais. Não obstante, a indução da dor possui algumas vantagens, pois permite um maior controle dos estímulos e das condições experimentais, combinados com um registro cuidadoso das respostas dos sujeitos. Isto certamente não ocorre com a dor clínica. Embora essas diferenças sejam extremamente valiosas, elas fracassam, em nossa opinião, por não destacarem a mais importante. No ambiente clínico, além do questionamento necessário para a documentação médica (lidando especificamente com os aspectos qualitativos da experiência da dor), um paciente típico raramente faz, se é que em algum momento o faz, um julgamento explícito sobre a intensidade de sua sensação dolorosa.

Em contraste, os estudos de laboratório acerca da dor, quase que por definição, requerem que o sujeito se concentre sobre seus sentimentos de dor e julgue a intensidade dos mesmos. Mesmo nas observações clínicas, onde aspectos intensivos da dor são importantes, algumas vezes, certas medidas são obtidas indiretamente como, por exemplo, o número de pacientes que solicita medicação, a quantidade de narcóticos ou de outros analgésicos requeridos, o número de queixas e de remoções, entre outros, no lugar de ocorrerem avaliações explícitas. A resposta à dor pode ser influenciada por uma variedade de outros fatores, incluindo as habilidades para manejá-la e controlá-la, os sinais vitais, a história médica e cirúrgica, as condições socioeconômicas, o contexto cultural, o sexo e as habilidades intelectuais ou cognitivas. A resposta não está determinada exclusivamente pelo estímulo, mas é in-

fluenciada, também, por variáveis relacionadas com o paciente: emoções, expectativas, atenção, atitudes, sexo, raça e valores. Em outras palavras, a dor afeta o corpo e a mente, e sua complexidade a torna difícil de ser mensurada. Embora não haja qualquer marcador biológico da dor, exceto os indicadores manifestados por aqueles vivenciando dor, a descrição individual e o autorregistro geralmente fornecem evidências acuradas, fidedignas e suficientes para detectar a presença e a intensidade da dor.

Acerca do Mensurar e Avaliar

Os termos avaliação e mensuração de dor são freqüentemente utilizados como sinônimos. Porém, muitos autores entendem que é importante distingui-los. A mensuração é uma tentativa de quantificar a experiência individual da sensação de dor em comparação com outros indivíduos vivenciando a mesma sensação ou com sua própria dor vivenciada em outros momentos (o paciente é controle de si mesmo). Por sua vez, a avaliação é parte de um processo global muito mais amplo do que uma simples mensuração, englobando desde a avaliação das características físicas e história da dor do paciente, bem como, aspectos sensoriais, emocionais, motivacionais, religiosos, crenças e valores pessoais acerca da dor. Certamente os mesmos instrumentos escalares podem ser utilizados tanto para a avaliação quanto para a mensuração, mas os usos das informações diferem. As escalas de mensuração são essenciais na pesquisa, mas elas são também úteis na prática clínica onde esteja envolvida uma grande equipe. Perguntar apenas se um paciente tem dor não é suficiente.

Uma avaliação global, considerando todas as múltiplas dimensões da sensação/percepção e dor, é imprescindível, especialmente em contextos clínicos.

Todavia, o quão bom é um instrumento (escala, questionários ou inventário) que tenta capturar estas várias dimensões da dor? Para aferir a qualidade de qualquer instrumento de avaliação e/ou mensuração de dor, torna-se importante conhecer as propriedades metro-lógicas das medidas de dor. Há centenas de instrumentos de mensuração/avaliação de dor divulgados na literatura científica. Entretanto, apenas um número limitado deles tem suas propriedades metro-lógicas de fidedignidade, validade e capacidade discriminativa aferidas apropriadamente do ponto de vista psicométrico. Cada instrumento possui vantagens e desvantagens quando usados na prática ou na pesquisa clínica. Sumariemos alguns deles.

Avaliação Unidimensional

Entenda-se por medidas unidimensionais aquelas que fornecem um meio simples e direto para os pacientes avaliarem a magnitude da intensidade da dor por eles sentida. Dentre elas, as mais típicas são aquelas com descritores numéricos (0-10), verbais (descritores, palavras) ou visuais (imagens), os quais quantificam tanto a dimensão sensorial, intensidade da dor, quanto o seu alívio ou desconforto e, também o grau de satisfação com a analgesia e/ou tratamento. E, uma vez que medem apenas a intensidade da dor, torna-se imprescindível que, juntamente com elas, o profissional de saúde considere também as condições evolutivas, físicas,

emocionais e cognitivas do paciente, de modo que, tanto uma quanto outra, sejam fidedignas, válidas e fáceis de serem utilizadas, seja pelos pacientes, seja pelos clínicos que delas fazem uso

Uma vez que estes instrumentos unidimensionais medem apenas a intensidade a intensidade da dor, não considerando outros aspectos, podem ser rapidamente administrados, tornando-se, portanto, vantajosos onde uma medida freqüente de dor é necessária (por exemplo, avaliar o efeito analgésico ou onde a intensidade da dor está se alterando), ou quando o paciente não pode tolerar avaliações muito longas. Assim sendo, as escalas unidimensionais mais freqüentemente usadas na literatura cujas propriedades metrológicas foram adequadamente aferidas são sumariadas a seguir.

Avaliação Multidimensional

Chamamos de instrumentos multidimensionais aqueles que medem não apenas a intensidade, mas, também outros aspectos da experiência da dor. Estes são utilizados quando instrumentos unidimensionais não podem aferir adequadamente a complexidade da experiência da dor, assim como quando fracassam. Por sua vez, esta complexidade da experiência de dor, bem como a importância de uma avaliação acurada da dor clínica, tem promovido a explosão de uma variedade de escalas multidimensionais mais elaboradas. Subjacente a esta abordagem insere-se a suposição de que a dor é inerentemente multidimensional, isto é, a dor é percebida como variando simultaneamente em intensidade ao longo de várias dimensões qualitativamente diferentes. Embora não utilizadas de for-

ma tão freqüente quanto poderiam ser, as escalas que avaliam as características hedônicas e os múltiplos atributos da dor, tais como, sua localização, duração, intensidade e qualidade, fornecem importantes informações acerca da experiência e dos efeitos da dor sobre a vida diária do paciente. Estas escalas são construídas para serem autoaplicadas, mas um clínico (ou pais, ou outro avaliador) pode ajudar o paciente.

A utilidade dos instrumentos multidimensionais repousa no seu valor incremental sobre o modelo unidimensional ou bidimensional (intensidade/afeto). Cumpre lembrar que há suposições segundo as quais os instrumentos multidimensionais podem aumentar a utilidade se eles atingirem os seguintes critérios: (1) aumento da acurácia dos registros da experiência de da dor, (2) aumento do poder da sensibilidade diagnóstica, (3) aumento da comunicação sobre a experiência da dor e, portanto, da empatia com os pacientes sofrendo de dor e (4) melhora do emparelhamento entre os dados neurofisiológicos e psicológicos. Importante mencionar que com o aumento substancial na sensibilidade das técnicas de imageamento cerebral, esperam-se maiores especificidades em termos de quais áreas cerebrais correspondem a quais dimensões ou atributos da dor.

Da percepção e avaliação de dor em neonatos

Estudos revelam que os recém-nascidos, especialmente os prematuros, têm maior probabilidade de sofrer um grande número de condições dolorosas repetidas e prolongadas nas Unidades

de Terapia Intensiva para Neonatos que podem resultar em prováveis comprometimentos do seu neurodesenvolvimento. Em função disso, estudiosos têm sugerido mudanças na forma como compreendemos o fenômeno da dor neonatal, seu processamento e seu manejo. Certamente, uma compreensão mais profunda dos mecanismos sensoriais, bem como dos processos associados a dor em neonatos, bem como suas ramificações torna-se fundamental para uma prática de saúde ao neonatal mais precisa e mais acolhedora. Importante, também mencionar que intervenções não farmacológicas que envolvem diferentes profissionais de saúde, multidisciplinar, incluindo os próprios pais, têm também sido recomendadas. A rigor, procedimentos visando a avaliação e o tratamento para mitigar, reduzir a dor em neonatos têm sido importantes e desafiantes para os cuidadores neonatais.

A despeito de sua grande complexidade, o conhecimento da dor em neonatos aumentou dramaticamente nos últimos anos. Agora é bem estabelecido que os recém-nascidos podem detectar, processar e responder a estímulos dolorosos; os bebês prematuros são ainda mais hipersensíveis à dor e correm maior risco de dor devido aos seus mecanismos ainda imaturos de inibição de dor no nascimento. Ainda que nosso conhecimento científico acerca da dor em neonatos tenha aumentado significativamente muitas lacunas ainda existem, principalmente em relação ao processo de avaliação de dor neonatal e, também, no tratamento. Por isso o manejo da dor em neonatos é dos maiores desafios para os estudiosos da dor. Os Professores José

Alfredo e Rosana Tristão, ao organizarem este volume especial dedicado ao entendimento da dor em neonatos, certamente tiveram previamente este foco. Eles, juntamente com seus colaboradores, foram felizes em esclarecer, e nos revelar, muitos dos enigmas associados à percepção de dor naqueles que não podem através do registro verbal tornar visível seu sofrimento doloroso. Com certeza, os organizadores e os autores poderão afirmar: Missão cumprida.

Prof. Titular Sênior da USP-RP*

Laboratório Virtual de Cognição e Leitura (LAVCOGL) da USP-RP**

SEÇÃO 1

MECANISMOS DA DOR

CAPÍTULO 1

**NEUROARQUEOLOGIA DA DOR:
DESAFIOS AOS MODELOS TEÓRICOS**Elvidina Nabuco Adamsom-Macedo¹ e Rosana Maria Tristão²

¹ Professora Titular de Saúde Mental Materno-Infantil
Universidade de Wolverhampton, Inglaterra, Reino Unido

² Faculdade de Medicina e Hospital Universitário, Universidade de
Brasília, Brasília, Brasil

1. Introdução

O objetivo deste capítulo é refletir sobre a dor do recém-nascido pré-termo, o tato, o surgimento/desenvolvimento da área da Neuroarqueologia e suas possíveis implicações para o campo dos modelos teóricos da Dor Neonatal. Isso será feito invocando a fundamentação teórica da Psicologia Neonatal (Saúde) (ADAMSON-MACEDO, 2004) com base na teoria de Desenvolvimento de Sistemas de G. Gottlieb (1991). Central para esta estrutura é a noção de “*coactions*” horizontal (por exemplo, genes para genes) e vertical (por exemplo, genes para ambiente) (GOTTLIEB, E., 1992). A fim de simplificar a visualização de como tais coações poderiam ser detectadas, “O Modelo de Equilíbrio” (do original em inglês *The Equilibrium Model-Them*) foi desenvolvido e testado por Macedo (1984). O Them foi utilizado para testar a hipótese de que, atendendo aos cuidados adequados com o bebê, seu organismo é capaz de se autorregular e seu comportamento, fisiologia e sistema imunológico responderiam de forma espontânea positiva facilitando o desenvolvimento do bebê (ADAMSON-MACEDO, 2000). Gottlieb defende que o que faz o desenvolvimento acontecer é a relação de dois ou mais componentes e não os próprios componentes.

Ao sincronizar a intervenção ambiental/psicológica com as necessidades do bebê naquele momento espe-

cífico, o cuidador está “sincronizando” com a necessidade de desenvolvimento do bebê; então a autorregulação é encorajada, facilitando assim o EQUILÍBRIO entre os vários sistemas deste organismo frágil mas resiliente; na terminologia de Gottlieb, poderíamos dizer que a canalização experiencial “apropriada” estava acontecendo, facilitando o desenvolvimento. A importância de escolher o programa de cuidados adequado é fundamental; é isso que todos os neonatologistas (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e psicólogos) almejam para oferecer uma assistência de qualidade (NABIALCZYK-CHALUPOWSKI, 2016). Um exemplo claro pode ser visto no trabalho que levou à sistematização da psiconeuroimunologia neonatal (ADAMSON-MACEDO, 1984; HAYES *et al.*, 2000; HAYES *et al.*, 1999).

Avançamos com novas descobertas desde a década de 1980 em relação à dor neonatal, compreensão, avaliações, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, bem como novas áreas de compreensão do neurodesenvolvimento evolutivo. O termo NEUROARQUEOLOGIA foi cunhado pela primeira vez por Richard L. Gregory em 1986 em um editorial com esse título no *Journal Perception* (ver LAUGHLIN, 2015, p. 346, nota 1). Gregory sugeriu Hermann von Helmholtz como seu herói da psicologia passada, descrevendo-o como “o fundador moderno da ciência da percepção”. De acordo com Gregory, Helmholtz deveria levar o crédito por perceber que a percepção não é apenas uma aceitação passiva de estímulos, mas um processo envolvendo a memória e outros proces-

so internos. Em 25 de março de 2001, Gregory discursou no Simpósio da Swiss National Science Foundation “*Diseases of the Nervous System*” com a comunicação intitulada “*Neuroarchaeology: Some Speculations on Evolution*”. Em seis seções a seguir, refletiremos sobre as especulações de Gregory e de outros autores acerca da dor e do toque relacionadas à Neuroarqueologia.

2. Breve histórico da realidade dos bebês prematuros em incubadoras no final dos anos 1970 e 1980

O primeiro encontro de Adamson-Macedo com bebês prematuros ventilados e não ventilados em suas incubadoras dentro do confinamento do hospital de Londres foi bastante singular. A realidade era que na década de 1970 e ainda parte da década de 1980 no Reino Unido os pais não tinham permissão para visitar seus bebês prematuros por mais do que algumas horas pela manhã e no final da tarde/noite. Além disso, eles não eram incentivados a manusear/tocar seus bebês por medo de infecção. A política de ‘manuseio mínimo’ foi adotada por todas as unidades de cuidados especiais para bebês (SCBUs), como as unidades neonatais eram então chamadas. A confusão entre manuseio e toque era aparente, e mais tarde foi abordada por Adamson-Macedo em um jornal interno. A situação era ainda mais deprimente em outras partes do mundo, por exemplo em Bangkok, onde as mães não podiam entrar na unidade de cuidados especiais e só viam seus bebês pela divisória de vidro. Outros países, como Romênia e China, não tinham disposições especiais para

bebês prematuros; parecia que adotavam uma abordagem de “deixar a natureza seguir seu curso”.

Em 1979, Adamson-Macedo, vinda do Brasil para iniciar seu doutorado, embarcou em uma jornada que se tornaria a paixão científica de sua vida. Quando seu primeiro orientador de PhD da University of London lhe deu um tour, pela primeira vez, em uma Unidade de Cuidados Especiais/Intensivos para Bebês, ela se interessou pelos bebês prematuros hospitalizados que vivem na incubadora – sua casa de vidro – como ela chamou. Ela se lembra de olhar para um bebê muito pequeno em ventilação mecânica e perguntar ao seu supervisor: “Eles sobrevivem?”. Ele respondeu: “Alguns sim, outros não”. Ela então disse a ele: “Mas eles parecem estar com tanta dor!”. E ele respondeu: “Sim, eles parecem muito angustiados, mas podem não estar com dor!”.

A partir daquele momento Adamson-Macedo decidiu dedicar sua vida científica ao Reino Unido tentando encontrar maneiras de aliviar a dor dos recém-nascidos e melhorar sua qualidade de sobrevivência. Mas como? O que ela faria como psicóloga em tal ambiente medicalizado? Os médicos e outros profissionais de saúde lhe dariam permissão? Os pais concordariam? Foi uma jornada científica longa, mas gratificante. Lentamente, após a revisão da literatura, ficou claro em sua mente que ela queria aliviar a angústia/dor desses pacientes por meio de intervenções não farmacológicas. Portanto, ela começou a se concentrar na leitura da escassa literatura sobre Programas de Intervenção de Estimulação Sensorial, particularmente usando “*tou-*

ch” com bebês prematuros hospitalizados (ver MACEDO, 1984, para informações básicas importantes).

Desde então, muitas novas descobertas científicas aconteceram, por exemplo, as células cerebrais não são estáticas, como se pensava, elas se renovam o tempo todo (VON BARTHELD; BAHNEY; HERCULANO-HOUZEL, 2016). O campo das Neurociências sempre fascinou Adamson-Macedo. Espera-se que este capítulo estimule discussões e novas descobertas para desenvolver ainda mais esta área fascinante emergente que pode ser designada de Neuroarqueologia Pré-Natal/ Neonatal.

3. Dor Neonatal: a dor permanece uma experiência complexa. Os neonatos pré-termos sentem dor?

Burmistr escreveu sobre teorias da dor até Descartes e depois da neuromatriz (BURMISTR, 2018). O autor nos dá informações importantes através de uma breve descrição das teorias mais relevantes sobre nocicepção e dor. É uma leitura muito interessante, pois se trata de uma descrição cronológica, levando em consideração as descobertas em fisiologia, anatomia, histologia e outros métodos, e investigações da dor. A principal teoria contemporânea é a teoria da neuromatriz. Burmistr (2018) escreve:

[...] A teoria da neuromatriz da dor propõe que a dor é uma experiência multidimensional produzida por padrões característicos de “neuroassinatura” de impulsos nervosos gerados por uma rede neural amplamente distribuída – a “neuromatriz do corpo-eu” – no cérebro [...]. A dor, então, é produzida pela saída

de uma rede neural amplamente distribuída no cérebro, em vez de diretamente pela entrada sensorial evocada por lesão, inflamação ou outra patologia. A neuro-matriz, que é determinada geneticamente e modificada pela experiência sensorial, é o principal mecanismo que gera o padrão neural que produz a dor [...] (BURMISTR, 2018, p. 9-10).

A questão de o recém-nascido prematuro sentir dor ou não tem sido objeto de muita controvérsia por muitos anos. No entanto, aqueles de nós que trabalhavam em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) antes, mas ainda durante a metade dos anos 1980, testemunharam procedimentos potencialmente dolorosos e até mesmo cirurgias sendo realizadas em bebês sem qualquer forma de anestesia ou alívio da dor. Naquela época, acreditava-se que os bebês recém-nascidos eram incapazes de sentir dor como Boyle e McIntosh (2004) descreveram. Embora seu comportamento, por exemplo choro e algumas respostas fisiológicas (como, frequência cardíaca), estivessem mostrando alto nível de angústia/desorganização e dizendo “Estou com dor”. No entanto, pesquisadores como Anand *et al.* (1985) e Anand e Carr (1989) demonstraram que bebês prematuros são suficientemente desenvolvidos (anatomicamente, hormonalmente e neurofisiologicamente) para sentir dor. Hoje em dia, o assunto da dor em neonatos tem alcançado grande atenção com um rápido aumento nas publicações, especialmente entre 1982/1992, atingindo os primeiros 10% dos artigos mais referenciados (ANAND *et al.*, 2020).

Hayes (1996) refletiu sobre como o uso do termo dor em associa-

ção com recém-nascidos pré-termo levanta problemas em relação à definição de dor, particularmente em relação à “experiência subjetiva de dor” e se o pré-termo é ou não capaz de vivenciar o fenômeno da dor. Hayes continua dizendo que a dor é muitas vezes definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a danos reais ou potenciais aos tecidos ou descrita em termos de tais danos (IASP, 1979; MERSKEY; BOGDUK; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994; RAJA *et al.*, 2020). Vários receptores sensoriais na pele respondem a estímulos dolorosos, pressão e temperatura. Se um estímulo ultrapassar o limite dessas aferências sensoriais, uma sensação de dor é a experiência resultante. A ativação de certas vias neurais pode resultar em retração reflexiva; outras vias transmitem impulsos para centros de pensamento mais elaborados (ROOP MOYER; HOWE, 1991) que podem explicar como as memórias de dor são armazenadas.

3.1 Desenvolvimento do mecanismo de dor

A inervação do tecido periférico e as conexões entre os neurônios sensoriais e as células da medula espinhal começa no início da vida fetal, embora a maturação demore mais (ver FITZGERALD; MCINTOSH, 1989, *apud* HAYES, 1996, p. 67). Os nociceptores polimodais que respondem a estímulos nocivos de fatores mecânicos, térmicos e químicos estão presentes assim que a pele é inervada e são caracterizados por padrões de disparo maduros mesmo em um estágio inicial do desenvolvimen-

to neural (FITZGERALD, 1987, 2015). Uma pesquisa conduzida por Fitzgerald *et al.* (1988) indicou que os mecanismos do sistema nervoso central, necessários para a transmissão de sinais nociceptivos, eram detectáveis às 24 semanas de idade gestacional e que a organização e maturação do sistema continuaram após o nascimento. Outros sugeriram que os estímulos nociceptivos podem ser distinguidos pelo feto já nas 20 semanas de idade gestacional (ANAND; CARR, 1989).

Em 2014, foi publicada uma revisão crítica das evidências sobre a suposição de que “Neonatos não sentem dor”. Nesta crítica foi corroborada a hipótese de que o desenvolvimento cortical parece acomodar a subjetividade da dor, mas não é vital para a experiência da dor (MARCHANT, 2014). Grunau (2013) apontou que avanços na neurobiologia e na medicina clínica estabeleceram que o feto e o recém-nascido podem sentir dor aguda, estabelecida e crônica, e que eles respondem à estímulos nocivos por uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e comportamentais complexas. Efeitos de longo prazo do estresse físico da dor repetitiva de procedimentos começaram a ser tratados em bebês hospitalizados em terapia intensiva neonatal. A autora se concentrou na revisão dos estudos clínicos dos efeitos de longo prazo do estresse relacionado à dor de procedimento na UTIN em relação ao desenvolvimento do cérebro, neurodesenvolvimento, programação de sistemas de estresse e, posteriormente, sensibilidade à dor em bebês nascidos muito prematuros (24-32 idade gestacional) (GRUNAU, 2013).

É gratificante ler sobre esse assunto crítico para proteger a sobrevivência intacta desses bebês com o menor número de sequelas possível. O manejo da dor é defendido para o atendimento humanitário. Há sugestões de que as intervenções não farmacológicas para ajudar os pais a reduzir o estresse do bebê podem proteger o cérebro. Adamson-Macedo e associados, durante as décadas de 1980, 1990 e início de 2000 relataram os benefícios de intervenções hospitalares iniciais não farmacológicas usando apenas o primeiro sentido a ser desenvolvido, ou seja, o toque. Adamson-Macedo sempre acreditou que a dor neonatal é real. Mas como poderíamos aliviar tal dor? A próxima seção descreverá resumidamente e apresentará dados científicos sobre a aplicação de um programa de intervenção precoce desenvolvido e avaliado cientificamente, testado em hospitais no Reino Unido e em outros lugares, denominado TAC-TIC (Touching And Caressing-Tender In Caring), desenvolvido por Macedo (1984), recurso unimodal usando apenas movimentos suaves e leves. Adamson-Macedo defendeu a importância do carinho “leve” para esses bebês prematuros hospitalizados e frágeis, embora resilientes, o que foi demonstrado no estudo de caso único de Hayes e Adamson-Macedo (1998), ainda antes, Adamson-Macedo *et al.* em 1997 demonstraram que os prematuros ventilados preferiam o toque suave/leve sistemático como em TAC-TIC [suave/leve, com ritmo e equilíbrio, bem como continuidade (GREC) são os princípios de TAC-TIC]] ao toque aleatório materno.

Uma outra pesquisa demonstrou que o toque de luz modula a atividade cerebral evocada por estímulos nocivos em bebês humanos. Ficou demonstrado que acariciar suavemente os bebês antes dos procedimentos clínicos agia como “alívio da dor”. Concluiu-se que “havia evidências sugerindo que os nervos aferentes C-táteis podem ser ativados em bebês e que o toque aparentemente lento e suave parece evocar mudanças na atividade cerebral em bebês” (GURSUL *et al.*, 2018). A observação de que o toque tem potencial analgésico sem o risco de efeitos colaterais é fascinante. Adiante, encontrar-se-ão exemplos dos efeitos benéficos de carícias leves em bebês prematuros ventilados de extremo baixo peso ao nascer, durante a primeira semana de vida pós-natal. A Seção 3.2 refletirá sobre o papel do toque leve sistemático no alívio da dor e sobre o Modelo de Equilíbrio.

3.2 Toque Neonatal (TAC-TIC) e seu papel no alívio da dor: O Modelo de Equilíbrio

O reflexo de Babinski elicitado ao toque no pé, conforme descrito por Gregory (2001), nos lembra Carmichael, que em 1941 afirmou que o início da mente ocorre quando o indivíduo responde pela primeira vez a um estímulo externo, e dependendo do sentido selecionado, isso pode variar de 8 a 26 semanas. Em 1954, Hooker mostrou que a sensibilidade tátil está presente a partir de 7,5 semanas intraútero (HOOKER, 1954). Turkevitz e Kenny (1985) afirmaram que a modalidade de sentido tátil, ou sistema somatossensorial é o sistema de maturação mais precoce, portan-

to a estimulação da variedade tátil é de benefício máximo para neonatos prematuros, pois corresponde à sequência epigenética de desenvolvimento proposta por Hunt em 1979 (ADAMSON-MACEDO, 2004).

Não havia nenhum programa de intervenção tátil unimodal até a década de 1980, já que a política das unidades neonatais era “manuseio mínimo e toque mínimo”. Assim, foram criados, desenvolvidos, implementados e avaliados os efeitos sobre o desenvolvimento neuropsicomotor de um programa de intervenção em hospitais da Inglaterra. Ele foi batizado de TAC-TIC (Touching And Caressing–Tender In Caring (MACEDO, 1984)), tornando-se o início de uma longa linha de pesquisas originais com prematuros hospitalizados ventilados e não ventilados entre os anos 1980 e 2000 (ADAMSON-MACEDO, 1984; ADAMSON-MACEDO, 2016).

A natureza subjetiva da dor é uma realidade; no entanto, a dor pode ser medida por respostas fisiológicas, comportamentais e bioquímicas. Hayes (1996), trabalhando com bebês ventilados hospitalizados durante sua primeira semana de vida pós-natal, mediu a frequência cardíaca, as respostas comportamentais e a imunoglobulina A secretora de bebês em atividades espontâneas em comparação com os bebês que estavam recebendo o programa TAC-TIC (ADAMSON-MACEDO 1997; 2000; MACEDO, 1984). Usando o “Modelo de Equilíbrio” (ThEM), Hayes (1996) demonstrou que durante a intervenção os bebês ventilados estavam mais “em equilíbrio” nos 3 eixos (cardiovascular, comportamental e produção de imunoglobulina

A secretora (SiGA)) em comparação à quando eles estavam em atividades espontâneas. Os resultados sugerem que os bebês não estavam angustiados ou com dor. As informações cumulativas mostram que o TAC-TIC não causou dor a esses bebês, mas, pelo contrário, um efeito benéfico, o que foi encorajador. O relato acima nos leva a refletir agora sobre a possível relação entre dor e toque e a nova área de estudo que foi denominada como Neuroarqueologia (GREGORY, 2001). Na Seção 3.3, adiante, reflete-se acerca da especulação de Gregory sobre a Neuroarqueologia e sua possível relação com a dor e o toque.

3.3 Reflexão sobre o desenvolvimento das especulações de Gregory da Neuroarqueologia e sua possível relação com a dor e o toque

Neuroarqueologia é um campo novo de conhecimento, fascinante, e embora seja ainda desconhecido revela uma possível ligação entre a dor neonatal e o toque. O termo “Neuroarqueologia” foi descrito por Gregory em um editorial publicado no *Journal of Perception* (GREGORY, 1986). Em sua apresentação em 2001, Gregory apontou que a teoria da evolução de Charles Darwin lançou luz sobre todos os aspectos da biologia, e a neurologia não era exceção. O autor afirmou que uma característica essencial da evolução é a sua flecha no tempo: não pode “voltar à prancheta” para novos designs. Gregory continua dizendo que raramente existem estruturas inteiramente novas; em vez disso, as estruturas existentes assumem funções novas e às vezes muito diferentes, embora as modificações que se seguem possam

ser bastante lentas. Vive-se no presente com mapas desatualizados do passado, afirmou Gregory: essa afirmação, cheia de possibilidades e esperança para a criação de coações contínuas, ocorre e provoca mudanças. Isso é realmente fascinante, pois novas pesquisas parecem apontar nessa direção! Gunnar Poplawski e colegas lançaram uma publicação intitulada *Quando danificado, o cérebro adulto se repara indo para o início* (POPLAWSKI *et al.*, 2020). Eles relataram que células cerebrais adultas danificadas voltam ao estado embrionário e que nesse estágio imaturo recém-adotado essas células tornam-se capazes ou voltam a crescer novas conexões que, nas condições certas, podem ajudar a restaurar as funções perdidas. Esses resultados são fascinantes, pois parecem demonstrar que, afinal, o cérebro adulto não é estático, não é terminalmente diferenciado, não está totalmente estabelecido e não é imutável. Portanto, ele pode mudar.

Gregory (1986), citando Arnold Gesell (GESELL; AMATRUDA, 1971), refletiu sobre a embriologia do comportamento, ao dizer que na perspectiva biológica, o recém-nascido é extremamente antigo, pois ele já atravessou a maioria dos estágios de sua longa evolução racial. Poder-se-ia passar horas refletindo sobre a realidade e a beleza da declaração de Gesell. Continuando sua referência a Gesell, Gregory destacou o capítulo “O Sistema Motor Arcaico”, como um bom ponto de partida para ver o tempo “arqueológico” – camadas de músculos e suas funções. Os músculos mais antigos serviriam para a manutenção postural (a base do comportamento). A postura mudou ao longo de centenas de milhões

de anos de horizontal para vertical. Para acomodar a nova postura, músculos e organizações neurais mudaram; estratégias amplamente revisadas foram necessárias para que a movimentação e a execução de habilidades fossem possíveis.

O desenvolvimento de habilidades é aceito tanto em termos de ontologia inata, como de aprendizagem individualizada. Padrões de ação complicados, cujos componentes foram ontogeneticamente e fisiologicamente desenvolvidos no decorrer de longos períodos de tempo são concentrados em um único momento de comportamento, relacionando a postura ao comportamento, onde o desenvolvimento inato da aprendizagem e da maturação pode exigir um comportamento ativo, embora possa não ser considerado aprendizagem (COGHILL, 1914; GESELL; AMATRUDA, 1971).

Gregory (1986) aponta que as características de anormalidades neurológicas ou doenças podem muito bem ser retornos aos padrões de comportamento antigos. Isso é muito promissor, pensa-se. Ele sugere que, para entender o que está acontecendo com os problemas neurológicos, deve-se rastrear a filogenia (origens e desenvolvimento das espécies) para encontrar a ontologia individualmente perturbada (origem e desenvolvimento dos indivíduos). Passou-se então, do sistema “motor antigo” para o “conhecimento neural antigo”. O exemplo que Gregory descreveu é um sabido conhecimento neural inato desatualizado, conhecido como o reflexo de Babinsky, presente em bebês até 18 meses de vida (o dedão do pé fica para cima e os outros dedos se estendem e se espalham, ao tocar no pé; apropriado para maca-

cos e símios para agarrar galhos de árvores; impróprio para andar no chão). Normalmente ele é inibido na infância, e se tal não ocorrer, isto pode ser um sinal de que o bebê humano não está se desenvolvendo neurologicamente bem.

Outro comportamento infantil perdido pela inibição neural é a sucção. Às vezes, reaparece com problemas neurológicos do adulto (JOHNEN; BERTOUX, 2019). No entanto, Gregory destaca que não é perdido, mas empurrado para baixo pela inibição neural reversível. Ele considera que este é um conhecimento antigo. Vamos manter essa noção de “inibição neural reversível” em nossas mentes, pois ela é crucial no campo da Neuroarqueologia. A seguir será feita uma reflexão sobre dor e toque neonatal em relação à Neuroarqueologia. O foco estará no recém-nascido pré-termo.

3.4 Toque, Dor e Neuroarqueologia

O próprio termo Neuroarqueologia combina duas áreas poderosas do conhecimento humano: neurologia e arqueologia. Este campo interdisciplinar impulsionou novos conceitos científicos nascidos da interação de antigos traços cognitivos humanos em descobertas arqueológicas. Isso permitiu que ambas as áreas desenhassem o projeto da mente humana que remonta a milhões de anos. A abordagem propõe a construção de uma “ponte analítica entre o cérebro e a cultura, ao colocar a cultura material, a incorporação, o tempo e a mudança de longo prazo no centro do estudo da mente” (MALAFORIS, 2010, p. 49). A arqueologia cognitiva, como essa área é denominada, propõe conceitos como a metaplasticidade que englobam

a evolução cultural e neurofisiológica entrelaçada em um processo complexo que agora está mapeado. Os conceitos evoluíram neste campo e a área mudou títulos de psicopaleontologia, neuroconstrutivismo e epigenética probabilística, entre outros (D'SOUZA; KARMILOFF-SMITH, 2017; FRY, 2006; RINALDI; KARMILOFF-SMITH, 2017).

Quando se trata de dor, que é um dos quatro subsistemas com receptores específicos do toque além da temperatura, propriocepção e pressão, temos o desafio de decifrar qual vem primeiro na vida do embrião. A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido”, ou descrita em “a dor é sempre subjetiva e é sempre um estado psicológico” (ANAND; STEVENS; MCGRATH, 2007; MERSKEY; BOGDUK; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994). No entanto, os pesquisadores ainda enfrentam o desafio de entender como os recém-nascidos são capazes de perceber a dor e se eles são capazes de discriminar diferentes fontes de dor. A mensuração da dor em recém-nascidos envolve avaliação fisiológica e comportamental, embora nem sempre esteja claro se elas medem a dor ou o sofrimento (BELLIENI *et al.*, 2007). Além disso, como a dor também é um sinal vital, pode-se propor que, uma vez estabelecida a vida, os sinais vitais devem ter surgido juntos em uma relação arquitetônica, sugerindo a dor como a mais antiga função a ser ativada na protamente em desenvolvimento.

A sensação de dor em resposta ao estímulo nociceptivo, entre todos os sinais vitais, desempenha um papel importante, pois também tem uma função defensiva. A resposta nociceptiva em recém-nascidos tem sido formalmente estudada desde Charles Darwin quando ele e Phillip Prodger publicaram, em 1872, seu livro *A Expressão das Emoções no Homem e nos Animais*, que foi reeditado posteriormente (DARWIN; EKMAN, 1998). Eles argumentaram que todos os humanos, e até mesmo outros animais, mostram emoções por meio de comportamentos notavelmente semelhantes e isso pode ser observado no início da vida, provando a ligação evolutiva e filogenética para a resposta humana à dor. Na verdade, o desenvolvimento fetal anatômico e funcional para o toque e seus subsistemas de receptor remonta à 7ª semana de gestação com resposta de evitação para os lábios sendo tocados, conforme descrito por Bremner *et al.* (2012) e Tobach *et al.* (1971). Embora a reação fetal de evitação seja conhecida desde então, não podemos afirmar que o feto precoce pode reagir diferencialmente à estimulação nociceptiva, mas podemos hipotetizar que a resposta defensiva pode ser uma das mais antigas respostas humanas. Pode ser a faixa que ilumina a mente.

3.5 Base Neural para processamento de dor em fetos

O surgimento da anatomia e da funcionalidade dos sistemas sensoriais múltiplos em fetos varia entre as modalidades, sendo o toque e a quimiossensação, tanto anatomicamente quanto funcionalmente, prontos

pelo menos na 20^a semana gestacional ou 5 cinco meses, enquanto a audição e a visão estão prontas apenas por volta da 32^a semana de gestação (BREMNER; LEWKOWICZ; SPENCER, 2012). Cada sistema sensorial tem seu próprio tempo para emergir: o toque surge por volta das sete semanas de gestação, quando o feto se move se os lábios são tocados, e por volta de 12 semanas os reflexos de preensão e de busca aparecem; a quimiossensação aparece por volta de 11 semanas; o sistema olfatório apresenta receptores maduros por volta de 12-13 semanas; o sistema vestibular aparece em 11-25 semanas com o reflexo de correção; o sistema auditivo é ativado com 21 semanas usando ERP registrado e na 24^a semana a reação aos sons pode ser observada; o sistema visual está maduro em 22-28 semanas e o rastreamento ocular comportamental é possível. Cada modalidade é única, mas, como em adultos, integram-se as múltiplas entradas do ambiente em uma representação mental unificada. Porém, no início não é assim, e essa integração deve ser construída aos poucos. Assim, pode-se hipotetizar que, como o toque é o primeiro a surgir, será ele quem organizará os outros. Essa afirmação encontra suporte em modelos teóricos como o desenvolvido por Jean Ayres (AYRES, 1974).

Na prática clínica com bebês prematuros percebeu-se que entre a 24^a e a 26^a semanas gestacionais as vias nociceptivas estão ativas, mas o período específico dessa maturação não é conhecido. A nocicepção pode ser avaliada pela observação do comportamento do feto no ultrassom ou por variações na frequência cardíaca. Nos estudos re-

alizados por Glover e Fisk (2008), a resposta ao estresse já podia ser analisada na 18^a semana de idade gestacional, época em que foram encontrados elevados valores de cortisol e β -endorfina após transfusão intrauterina de veia intra-hepática. Esses achados indicam a maturidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em meados da gestação e podem ser usados como parâmetros para avaliar o grau de lesão nos tecidos. Entretanto, acredita-se que a percepção da dor começa por volta da 20^a semana, mas ainda de forma fraca, e está realmente funcionando por volta da 26^a semana. Vale ressaltar a possibilidade de os fetos sentirem dor de forma mais intensa que os adultos, pois por volta da 27^a-28^a semana de gestação em humanos inicia-se o processo da inibição (GLOVER; FISK, 2008).

O bebê prematuro não é um feto subdesenvolvido, no entanto, é importante olhar brevemente para possíveis semelhanças quando as idades gestacionais são as mesmas, seja no útero ou fora dele, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Pesquisas realizadas com bebês prematuros de extremo baixo peso ventilados durante a primeira semana de vida demonstraram que já com 24 semanas esses bebês tinham imunoglobulina A (IgA) e responderam à terapia TAC-TIC com aumento de IgA sugerindo assim menos angústia/dor em comparação com, por exemplo, o mesmo período, ou seja, 3 minutos em atividades espontâneas (HAYES; ADAMSON-MACEDO; PERERA, 2000). Os autores da pesquisa analisaram os dados usando o Modelo de Equilíbrio (MACEDO, 1984) e relataram que 68% dos be-

bês ventilados mostraram estabilidade ou melhora nos 3 eixos que representam os sistemas comportamentais, cardiovasculares e imunológicos dos bebês. Este é um bom exemplo de coações verticais acontecendo entre 3 sistemas diferentes levando a resultados importantes. Os autores levantaram a hipótese de que o mecanismo hipotalâmico é uma explicação subjacente da ocorrência de coações horizontais e verticais. Parece que mesmo quando sob um programa de estimulação cutânea, embora seja uma experiência nova, esses minúsculos neonatos prematuros ventilados são capazes de interpretar estímulos aferentes e se autorregular por suas respostas, que mostram comportamentos mais reconfortantes do que angustiantes, e mantêm sua frequência cardíaca estável enquanto simultaneamente aumentam seu sistema imunológico secretor, aumentando a secreção de IgA. Uma vez que a maioria dos bebês estava em equilíbrio entre seus sistemas comportamental, cardiovascular e imunológico por meio da mediação do toque, tal fato dá suporte à alegação de que o sentido tátil – o primeiro a aparecer no útero com 7,5 semanas gestacionais – deve ser o primeiro sentido a ser nutrido, principalmente durante a primeira semana de vida pós-natal, mas sempre por meio da forma apropriada de estímulos.

O aparecimento do sentido tátil quase coincide com o momento em que o feto começa a adquirir individualidade biológica ou um “ego biológico”, este último sendo um resultado do sistema imunológico atingir a capacidade de discriminar entre si e não-eu (BURMISTR, 2018). Pergunta: será que o toque, sendo o primeiro sentido a aparecer e amadu-

recer, é também o primeiro a começar a desaparecer, talvez em um mecanismo como o mencionado por Gregory, ou seja, a neuroinibição? Isso poderia ser detectado precocemente medindo o desempenho e desaparecimento da aparência do “movimento motor fino”, pois os movimentos motores finos exigem um tipo de toque altamente sensível feito com a ponta dos dedos? Este tipo de toque é essencial para extrair informações de objetos, por exemplo o toque háptico. Adamson-Macedo e Barnes (2004) demonstraram que bebês recém-nascidos logo no primeiro mês podiam realizar o “toque tátil” e o faziam com a ponta dos dedos, ao contrário do demonstrado na literatura. Um objeto especialmente desenvolvido mais tarde chamado de “*neotouch*” foi desenvolvido para testar a hipótese de que recém-nascidos saudáveis tinham de fato essa capacidade tátil de extrair informações de um objeto, desde que o objeto pudesse ficar na palma de sua mão com segurança para atrair sua “curiosidade cognitiva” para explorar, ao toque, a entidade colocada na palma de suas mãos com segurança. Esses e outros resultados sugeriram informações importantes que levaram à proposição de que o recém-nascido pré-termo tem uma mente (ADAMSON-MACEDO, 1998). As bases da mente são estabelecidas durante o desenvolvimento fetal com bilhões de neurônios formando suas conexões, e com atividade neural e estimulação cruciais para completar este processo (SHATZ, 1992). O desenvolvimento pré-natal do cérebro humano é semelhante ao de outros primatas, sendo que a maior diferença é em relação à geração de uma grande

quantidade de córtex cerebral e ao tempo de desenvolvimento dos marcos. No entanto, a imaturidade do córtex é o principal fator limitante cognitivo em crianças (JOHNSON; DE HAAN, 2011)

Em 1888, Preyer afirmou que as atividades fundamentais da mente se originam antes do nascimento e o início da mente ocorre quando o indivíduo responde pela primeira vez a um estímulo externo, e que dependendo do sentido selecionado, isso poderia variar de 8 a 26 semanas. Hooker (1954) demonstrou que a sensibilidade tátil está presente entre 7 a 8 semanas – toques leves da pele na região perioral imediata (lábios superiores e inferiores e a parte superior do nariz) provocaram flexão contralateral do pescoço e tronco superior. Carmichael afirmou que dependendo do sentido selecionado – neste caso selecionamos TOUCH – o início da mente é entre 7 a 8 semanas (CARMICHAEL, 1941). Adamson-Macedo (1998) propôs que a mente emerge com 7,5 semanas de gestação e baseou sua proposição em vários experimentos científicos com seus associados, mostrando que o bebê preferia carícias leves como no TAC-TIC em vez de carícias profundas. Karmiloff-Smith afirmou que o desenvolvimento cognitivo, começa no útero durante os três meses finais de vida intrauterina (KARMILOFF-SMITH, 1995). As evidências acumuladas indicam que a mente rudimentar emerge durante a gestação e, a partir daí, se desenvolve no período pré-natal e pós-natal até que a forma adulta seja atingida (HEPPER; SHAHIDULLAH, 1994).

Os nociceptores são formados inicialmente na região perioral por volta da 7ª semana de gestação e também

se formam na face, mãos e superfície dos pés por volta da 12ª semana. Assim, por volta da 12ª semana já ocorrem reflexos devido à conexão com a medula espinhal, sem qualquer envolvimento cortical. Ao final das 20 semanas, esses nociceptores estarão presentes em toda a pele e nas membranas mucosas, e as sinapses agora ocorrerão por meio de sua estimulação. É a partir da 17ª semana que as vias talâmicas se projetam para os neurônios da subplaca, uma camada transitória que parece simular o papel do neocórtex enquanto é construída no cérebro do feto (GRANATO; DE GIORGIO, 2014). Trabalhar extensivamente no estudo da dor fetal do final do 2º e 3º trimestres da vida intrauterina acumulou evidências de que não só os fetos sentem dor, mas que esta está relacionada a associações de longo prazo com neurodesenvolvimento alterado (GRUNAU, 2020).

A resposta à pergunta se uma estrutura cerebral tão jovem poderia processar uma atividade mental de ordem superior tão complexa, como a sensação e a percepção da dor, está emergindo de uma fronteira recente de investigação: a camada de neurônios subplaca. Esta é uma camada transitória ativa até o período neonatal, enquanto se constrói o caminho para os neurônios piramidais da camada cortical. A subplaca tem uma arquitetura de sublaminação em três “andares” (profundo, intermediário, superficial) a partir da 15ª semana com uma fase estacionária (22-28 semanas) e gradualmente permanecendo como uma única camada no cérebro do recém-nascido. Esses neurônios residem na substância branca cortical, recebem estímulos talá-

micos e se projetam na placa cortical em desenvolvimento, principalmente para a camada 4. Em humanos, os neurônios da subplaca compreendem até 50% dos neurônios corticais no segundo trimestre constituindo circuitos corticais adicionais que estão presentes apenas durante o desenvolvimento cortical, sendo que esses circuitos parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e na função cortical inicial (KANOLD, 2009). As descobertas atuais sobre os neurônios subplacas convergem em fortes evidências de seu papel na estrutura e funcionalidade do neocórtex e na percepção precoce da dor, o suficiente para produzir um tipo de traço mnemônico precoce e também ativar o eixo HHA com consequências em longo prazo como distúrbios comportamentais e emocionais (TRISTÃO *et al.*, 2020). Assim, esses neurônios também parecem estar relacionados ao início da percepção de estímulos dolorosos na vida intrauterina, sendo a base provável para um processamento precoce da dor como função mental humana superior em um corpo tão minúsculo. Assim, na suposição de que a sensação de dor está pronta por volta da 7ª semana de gestação e que a percepção da dor está funcional por volta das 15 semanas, a ativação antecipada do sistema de toque / defesa seria suficiente para sustentar a ideia de que este sistema pode ser o catalisador para a ativação da mente?

4. Considerações finais

Desde os anos 1980, as evidências têm se acumulado mostrando que o minúsculo recém-nascido prematuro é capaz de sentir dor, não havendo

necessidade de camada cortical cerebral para senti-la. Diversas evidências científicas fornecem dados importantes para o fortalecimento da ideia do conceito de Neuroarqueologia da Dor Pré-natal/Neonatal. Hoje em dia, a percepção da dor e a nocicepção – este último um conceito ligado apenas à sensação – podem ser avaliadas de forma diferenciada pela observação do comportamento do feto por ultrassom e ressonância magnética, variações da frequência cardíaca, entre outras ferramentas. No entanto, ainda se olha para o feto como se o fosse para o espaço sideral, o que significa que ainda se está longe de um conhecimento profundo sobre a vida e o desenvolvimento intrauterino. Pode-se afirmar, no entanto, que os fetos são capazes de perceber a dor por volta da 20ª semana, embora somente por volta da 27ª-28ª semana de gestação em humanos é que o início da inibição começa a significar que a dor antes desse momento pode ser altamente angustiante com aspectos cognitivos e emocionais de impacto de longo prazo. O toque é o primeiro sentido a se desenvolver, permitindo o nascimento da “protomente” (ADAMSON-MACEDO, 1997, 1998, 2000). Outras contribuições de novas subdisciplinas, como a Psicologia da Saúde Neonatal e a Psiconeuroimunologia Neonatal, devem ser investigadas.

A importância do tempo no desenvolvimento não deve ser subestimada. O tempo pode muito bem ser o modelador do desenvolvimento (HOOKER, 1954). O sincronismo da intervenção no momento apropriado de desenvolvimento permite que a sincronização ocorra, e quando ocorre facilita o equilíbrio

possibilitando a promoção da saúde e do desenvolvimento. Não houve estudos publicados no início dos anos 1990 mostrando que bebês prematuros de extremo baixo peso sob ventilação mecânica e recebendo nutrição parental total intravenosa (NPT) produziram imunoglobulina secretora A (SIgA) durante sua primeira semana de vida (ver HAYES 1996; HAYES *et al.*, 1999). O SIgA desempenha um papel importante na proteção das superfícies epiteliais expostas ao ambiente externo. Assim, foi fundamental realizar pesquisas para que pudéssemos investigar mais como poderíamos ajudar esses bebês a melhorar seu sistema imunológico e lutar contra a infecção durante a primeira semana de vida pós-natal. Uma vez que a pesquisa fosse realizada, poderíamos investigar mais a fundo como um programa como o TAC-TIC (MACEDO, 1984) poderia ajudar aqueles bebês minúsculos.

Portanto, o papel mediador da sensibilidade cutânea dentro da Psiconeuroimunologia Neonatal foi então testado usando o Modelo de Equilíbrio (ThEM), (HAYES; ADAMSON-MACEDO; PERERA, 2000). Os autores avançaram o mecanismo hipotalâmico como uma explicação subjacente da ocorrência de coações horizontais e verticais (GOTTLIEB G., 1991, 1992). Quando um determinado tipo de estimulação cutânea, neste caso TAC-TIC, é realizado, o que é inicialmente uma experiência nova, esses pequenos bebês prematuros são capazes de interpretar estímulos aferentes e se autorregular por suas respostas, que mostram comportamentos mais reconfortantes do que angustiantes (ou comportamentos

dolorosos); eles mantiveram a frequência cardíaca estável enquanto aumentavam o sistema imunológico secretor, aumentando a secreção de IgAS. Os bebês estavam em “Equilíbrio” entre seus sistemas comportamentais, cardiovasculares e imunológicos por meio da mediação da estimulação cutânea (TAC-TIC). Tais resultados apoiam as afirmações de que o sentido tátil deve ser o primeiro a ser nutrido em prematuros ventilados, particularmente durante sua primeira semana de vida pós-natal, mas sempre por meio do tipo apropriado de estimulação, ou seja, respeitando o tempo no desenvolvimento, permitindo assim a sincronização e realização possível de equilíbrio a ocorrer por meio de coações atuando entre diferentes sistemas biológicos; isso, por sua vez, promoverá o curso de um crescimento e desenvolvimento saudáveis (GRUNAU, 2013).

O Modelo do Equilíbrio também foi testado com pesquisas em adultos investigando a influência do peso ao nascer sobre a cognição e doenças menores (BELLINGHAM-YOUNG; ADAMSON-MACEDO, 2013). A hipótese de Barker (BARKER; SULTAN, 1995) sugere que um ambiente uterino desfavorável pode ter o efeito de programar o corpo para doenças mais tarde na vida. O sistema imunológico é comprometido pela compensação fetal. A pesquisa indica uma relação bidirecional entre o pensamento e as reações bioquímicas, que pode ser influenciada pela programação inicial. Relatórios sugerem que 25% da variância no peso ao nascer é resultado do ambiente fetal e que os déficits de saúde e cognitivos não afetam apenas aqueles com peso oficialmente baixo

ao nascer. A análise de regressão indicou que o peso ao nascer é significativamente preditivo de ambos os níveis de doença leve e autoeficácia geral. Inferimos que ocorreram coações verticais entre o ambiente fetal e a imunocompetência. Os dados foram aplicados a um modelo de equilíbrio – o Modelo de Equilíbrio para Mediadores de Doenças Menores – para representar a relação em termos do conceito de Gottlieb de coações horizontais e verticais. Os avanços nas pesquisas fetais e neonatais relatados aqui e em outros lugares continuarão a nos guiar na realização de pesquisas inovadoras e no desenvolvimento de programas de intervenção inovadores para proteger a sobrevivência intacta de bebês nascidos muito cedo e monitorar suas vidas no útero. Esperamos que o relato científico aqui relacionado estimule um maior desenvolvimento do novo assunto, ou seja, da Neuroarqueologia da Dor Pré-natal/Neonatal.

Referências

- ADAMSON-MACEDO, E. N. Neonatal Psychoneuroimmunology: Emergence, Scope and Perspectives. *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 9 (4) p. 421-440, 1997.
- ADAMSON-MACEDO, E. N.; ROISTE, A.; WILSON, A.; HAYES, J. A.; EATON, B.; CARVALHO, F. A. Systematic Gentle/Light Stroking and Maternal Random Touching of Ventilated Preterms: A preliminary Study. *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 9, p. 17-31, 1997.
- ADAMSON-MACEDO, E. N. The Mind and Body of the Preterm Neonate. *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 10 (4) p. 1-18, 1998.
- ADAMSON-MACEDO, E. N. Neonatal Psychoneuroimmunology: Emergence, Scope and Perspectives. *Neuroendocrinology Letters*, 21:3, p. 175-186, 2000.
- ADAMSON-MACEDO, E. N. O surgimento e os caminhos da psicologia da saúde neonatal. In: CORREA FILHO, L.; CORREA, M. E. G.; FRANCA, P. S. *Novos Olhares sobre a Gestação e a criança até os 3 anos*. Saúde Perinatal, Educação e Desenvolvimento do Bebê. Brasília: L. G. Editora Brasília, 2002. p. 458-477.
- ADAMSON-MACEDO, E. N. Eviter la Separation. In: ELIACHEFF, C.; SZEJER, M. (eds.). Paris: Editora Albin Michel, 2003. p. 154-169.
- ADAMSON-MACEDO, E. N. Neonatal Health Psychology (NNHP): Theories and Practice. *Neuro Endocrinology Letters*, v. 25 Suppl 1, p. 9-34, dez. 2004.
- ANAND, K. J. S. et al. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *Journal of Pediatric Surgery*, v. 20, n. 1, p. 41-48, fev. 1985.
- ANAND, K. J. S. et al. Historical roots of pain management in infants: A bibliometric analysis using reference publication year spectroscopy. *Paediatric and Neonatal Pain*, v. 2, n. 2, p. 22-32, jun. 2020.
- ANAND, K. J. S.; CARR, D. B. The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress, and Analgesia in Newborns and Children. *Pediatric Clinics of North America*, v. 36, n. 4, p. 795-822, ago. 1989.
- ANAND, K. J. S.; STEVENS, B. J.; MCGRATH, P. J. (eds.). *Pain in neonates and infants*. 3. ed. Ed. Edinburgh; New York: Elsevier, 2007.
- ATTREE, J. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Assessing early memories of youngsters born preterm: a follow-up study. *International*

- Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 10:1, p.39-48, 1998.
- AYRES, A. J. *The development of sensory integrative theory and practice: a collection of the works of A. Jean Ayres*. Dubuque, Iowa: Kendall/Hunt Pub. Co, 1974.
- BARKER, D. J.; SULTAN, H. Y. Fetal programming of human disease. In: HANSON, M. (ed.) *et al. Fetus and neonate physiology and clinical applications: growth*. Vol. 3. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
- BELLIENI, C. V. *et al.* Inter-observer reliability of two pain scales for newborns. *Early Human Development*, v. 83, n. 8, p. 549–552, ago. 2007.
- BELLINGHAM-YOUNG, D.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Early prediction and psychoneuroimmunological mediation of minor illness in adulthood. *Neuroendocrinology Letters*, 23:3, p. 219–225, 2002.
- BELLINGHAM-YOUNG, D.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Fetal origins theory: Links with adult depression and general self-efficacy. *Neuroendocrinology Letters*, 6:24, p. 412–416, 2003.
- BELLINGHAM-YOUNG, D.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Prematurity and adult minor illness. *Neuroendocrinology Letters*, 25 (Suppl. 1) p. 117-125, 2004.
- BELLINGHAM-YOUNG, D. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N. The impact of birthweight on adult minor illness: a study on a sub-clinical population. *Journal of Human Growth and Development*, v. 23, n. 1, p. 11, 23 jan. 2013.
- BOYLE, E. M.; MCINTOSH, N. Pain and compassion in the neonatal unit—a neonatologist’s view. *Neuro Endocrinology Letters*, v. 25 Suppl 1, p. 49–55, dez. 2004.
- BREMNER, A. J.; LEWKOWICZ, D. J.; SPENCE, C. (eds.). *Multisensory development*. 1. ed. Oxford, U.K: Oxford University Press, 2012.
- BURMISTR, I. Theories of pain, up to Descartes and after neuromatrix: what role do they have to develop future paradigms? *Pain medicine*, v. 3, n. 1, p. 6–12, 7 mar. 2018.
- CARMICHAEL, L. The experimental embryology of mind. *Psychological Bulletin*, v. 38, n. 1, p. 1–28, 1941.
- COGHILL, G. E. Correlated anatomical and physiological studies of the growth of the nervous system of amphibia. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 24, n. 2, p. 161–232, abr. 1914.
- DARWIN, C.; EKMAN, P. *The expression of the emotions in man and animals*. London: Oxford University Press, 1998.
- D’SOUZA, H.; KARMILOFF-SMITH, A. Neurodevelopmental disorders. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, v. 8, n. 1–2, jan. 2017.
- FITZGERALD, M. Pain and analgesia in neonates. *Trends in Neurosciences*, v. 10, n. 9, p. 344–346, jan. 1987.
- FITZGERALD, M. What do we really know about newborn infant pain? Newborn infant pain. *Experimental Physiology*, v. 100, n. 12, p. 1451–1457, 1 dez. 2015.
- FITZGERALD, M.; MILLARD, C.; MCINTOSH, N. Hyperalgesia in premature infants. *The Lancet*, v. 331, n. 8580, p. 292, fev. 1988.
- FRY, I. The origins of research into the origins of life. *Endeavour*, v. 30, n. 1, p. 24–28, mar. 2006.
- GESELL, A.; AMATRUDA, C. (STRUNK). *The embryology of behavior: the beginnings of the human mind*. Westport, Conn: Greenwood Press, 1971.

- GLOVER, V.; FISK, N. Pain and the Human Fetus. In: ANAND, K. J. S.; STEVENS, B. J. (eds.). *Pain in neonates and infants*. 3. ed. reprinted. Edinburgh: Elsevier, 2008.
- GOTTLIEB, E. The 3' untranslated region of localized maternal messages contains a conserved motif involved in mRNA localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 89, n. 15, p. 7164–7168, 1 ago. 1992.
- GOTTLIEB, G. Experiential canalization of behavioral development: Theory. *Developmental Psychology*, v. 27, n. 1, p. 4–13, 1991.
- GOTTLIEB, G. *Foreword to Developmental Time and Timing*. Edited by Gerald Turkevitz and Darlyne A. Devenny. Hillsdale, New Jersey, Hove and London: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1993.
- GRANATO, A.; DE GIORGIO, A. Alterations of Neocortical Pyramidal Neurons: Turning Points in the Genesis of Mental Retardation. *Frontiers in Pediatrics*, v. 2, 11 ago. 2014.
- GREGORY, R. L. Neuro-Archeology. *Perception*, v. 15, n. 2, p. 93–94, abr. 1986.
- Gregory, R. L. *Neuro-Archeology: Some Speculations on Evolution*. Paper Address to The Swiss National Science Foundation Symposium 'Diseases of The Nervous System, p. 1-11, 2001.
- BURMISTR, I. Theories of pain, up to Descartes and after neuromatrix: what role do they have to develop future paradigms? *Pain medicine*, v. 3, n. 1, p. 6–12, 7 mar. 2018.
- GRUNAU, R. E. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Medical Journal*, v. 4, n. 4, p. e0025, 2013.
- ROOPMOYER, S. M.; HOWE, C. J. Pediatric Pain Intervention in the PACU. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 3, n. 1, p. 49–57, mar. 1991.
- GRUNAU, R. E. Personal perspectives: Infant pain—A multidisciplinary journey. *Paediatric and Neonatal Pain*, p. pne2.12017, 28 abr. 2020.
- GURSUL, D. et al. Stroking modulates noxious-evoked brain activity in human infants. *Current Biology*, v. 28, n. 24, p. R1380–R1381, dez. 2018.
- HAYES, J. A. *TAC-TIC: a non-pharmacological approach to the alleviation of neonatal pain*. Unpublished doctoral dissertation, University of Wolverhampton, Wolverhampton, UK, 1996.
- HAYES, J. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Differential responses to tactile stimulation in the ventilated preterm: a single-case study. *British Journal of Midwifery*, 6:11, p.439-456, 2000.
- HAYES, J. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N.; PERERA, S. Secretory IgA in the saliva of ventilated preterm neonates; the mediating role of light and systematic stroking. *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 1:, p. 459-468, 2000.
- HAYES, J. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N.; PERERA, S. The mediating role of cutaneous sensitivity within neonatal psychoneuroimmunology. *Neuro Endocrinology Letters*, v. 21, n. 3, p. 187–193, 2000.
- HAYES, J. A.; ADAMSON-MACEDO, E. N.; PERERA, S.; ANDERSON, J. Detection of secretory immunoglobulin A (SIgA) in saliva of ventilated and non-ventilated preterm neonates. *Neuroendocrinology Letters*, 20:1, p.109-113, 1999.
- HEPPER, P. G.; SHAHIDULLAH, S. The beginnings of mind—evidence from the behaviour of the fetus. *Journal*

- of *Reproductive and Infant Psychology*, v. 12, n. 3, p. 143–154, jul. 1994.
- HOOKER, D. The Prenatal Origin of Behavior. *Annals of Internal Medicine*, v. 41, n. 3, p. 654, 1 set. 1954.
- IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, v. 6, n. 3, p. 249, jun. 1979.
- JOHNEN, A.; BERTOUX, M. Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia—A Clinical Neuropsychologist’s View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Frontiers in Neurology*, v. 10, p. 594, 7 jun. 2019.
- JOHNSON, M. H.; DE HAAN, M. *Developmental cognitive neuroscience: an introduction*. 3. ed. Chichester, West Sussex; Malden, MA: Wiley-Blackwell, 2011.
- KANOLD, P. Subplate neurons: crucial regulators of cortical development and plasticity. *Frontiers in Neuroanatomy*, v. 3, 2009.
- KARMILOFF-SMITH, A. Annotation: The Extraordinary Cognitive Journey from Foetus through Infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 36, n. 8, p. 1293–1313, nov. 1995.
- LAUGHLIN, C. D. Neuroarchaeology. *Time and Mind*, v. 8, n. 4, p. 335–349, 2 out. 2015.
- MACEDO, E. N. *Effects of very-early tactile stimulation on very-low birthweight infants – a two-year follow-up study*. Unpublished doctoral dissertation, University of London, Bedford College, 1984.
- MALAFOURIS, L. Metaplasticity and the human becoming: principles of neuroarchaeology. *Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia: JASS*, v. 88, p. 49–72, 2010.
- MARCHANT, A. “Neonates do not feel pain”: a critical review of the evidence. *Bioscience Horizons*, v. 7, n. 0, p. hzu006–hzu006, 25 set. 2014.
- MELZACK, R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, v. 5, n. 2, p. 85–94, jun. 2005.
- MERSKEY, H.; BOGDUK, N.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (eds.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- NABIALCZYK-CHALUPOWSKI, M. Tracking the origins, defining and quantifying. *Journal of Human Growth and Development*, v. 26, n. 2, p. 133, 29 ago. 2016.
- POPLAWSKI, G. H. D. et al. Injured adult neurons regress to an embryonic transcriptional growth state. *Nature*, v. 581, n. 7806, p. 77–82, maio 2020.
- PREYER, W. T. *The Mind of the Child: Observations Concerning the Mental Development of the Human Being in the First Years of Life*. Vol. 7. Appleton: Editora Nabu Press 1898.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.
- RINALDI, L.; KARMILOFF-SMITH, A. Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *Journal of Intelligence*, v. 5, n. 2, p. 18, 29 abr. 2017.
- SHATZ, C. J. The developing brain. *Scientific American*, v. 267, n. 3, p. 60–67, set. 1992.
- TOBACH, E. et al. *The Biopsychology of Development*. [s.l.] Academic Press, 1971.

TRISTÃO, R. M. *et al.* Subplate neurons: their biopsychosocial role in cognitive and neurodevelopmental disorders, nociception and stress. *Journal of Neurology & Stroke*, v. 10, n. 5, 8 set. 2020.

TURKEWITZ, G.; KENNY, P. A. The Role of Developmental Limitations of Sensory Input on Sensory/Perceptual Organization. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, v. 6, n. 5, p. 302-306, out. 1985.

VON BARTHELD, C. S.; BAHNEY, J.; HERCULANO-HOUZEL, S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting: Quantifying neurons and glia in human brain. *Journal of Comparative Neurology*, v. 524, n. 18, p. 3865-3895, 15 dez. 2016.

CAPÍTULO **2****DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS NOCICEPTIVOS PERIFÉRICO E CENTRAL**

Aurea Nogueira de Melo

Departamento de Pediatria, Hospital Universitário Onofre Lopes,
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil

1. Introdução

O sistema nociceptivo tem papel fundamental na relação do indivíduo com o meio ambiente. Cada tipo de sensação depende de impulsos que partem de adequada estimulação de receptores situados na pele, articulações, vísceras, músculos e outros tecidos. Estes impulsos são então conduzidos pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP) ao Sistema Nervoso Central (SNC) através de fibras aferentes ou sensoriais aos centros corticais para serem reconhecidos de forma consciente ou inconsciente, gerando assim uma ação reflexa ou uma resposta modulada (KENDROUD *et al.*, 2022).

Uma classificação prática para sensação nociceptiva é baseada na localização dos receptores nociceptivos e os tipos de estímulos medidos por eles: sensação exteroceptiva, proprioceptiva e interoceptiva. As sensações exteroceptivas são aquelas geradas em receptores cutâneos ou em membranas mucosas em respostas a agentes externos e modificações no ambiente. São também conhecidas como sensações superficiais ou cutâneo mucosas. Há três maiores tipos: a dor, a temperatura (quente e fria) e o tato. As sensações proprioceptivas originam-se dos tecidos profundos do corpo, como os músculos, tendões, ligamentos e articulações. Estas, ao serem pesquisadas, precisam da cooperação consciente do indivíduo. As sensações in-

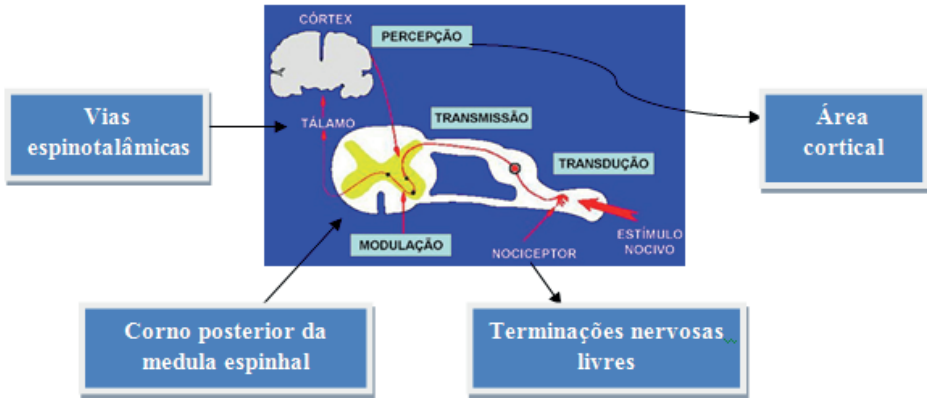
teroceptivas geralmente são desencadeadas em órgãos internos e são pesquisadas com a participação ativa do indivíduo (RUSSELL; DEJONG, 1959). O reconhecimento e a avaliação sensitiva da dor deve ser preocupação constante da equipe profissional que acolhe o recém-nascido (RN), devido à sua elevada frequência e à repercussão a médio e longo prazos sobre o neurodesenvolvimento, uma vez que em recém-nascidos (RNs) são realizados entre 16 e 21 procedimentos dolorosos por semana, podendo alcançar até 86 punções capilares durante duas semanas em ambiente de cuidado intensivo neonatal (CURTOIS *et al.*, 2016). Perry e colaboradores. (2018) estimam que RNs sejam submetidos a procedimentos dolorosos que variam quantitativamente entre 1-24 por dia, e quando acompanhados nos primeiros 14 dias de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal o número destes procedimentos varia entre 4-300.

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desconfortável associada com potencial dano ou dano tecidual (MERSKEY; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994; SRINIVASA *et al.*, 2020). Desde que dor é uma sensação subjetiva e que o RN é reconhecidamente inábil para expressar, caracterizar verbalmente e quantificar a resposta dolorosa, admite-se que o choro, a atividade facial e a atividade motora sejam consideradas em sua expressão clínica. Adicionalmente, variações em medidas farmacológicas e fisiológicas refletem uma resposta simpática associada à dor

(TRISTÃO *et al.*, 2013). Destarte, várias escalas psicométricas, unidimensionais e/ou multidimensionais, utilizam-se dessas supracitadas dimensões (expressão clínica, medidas farmacológicas, medidas fisiológicas) para avaliar a dor no RN. Atualmente, são descritos na literatura médica cerca de 50 instrumentos utilizados na avaliação da dor em neonatos, alguns dos quais serão apresentados no capítulo 8 (MAXWELL; FRAGA; MALAVOLTA, 2019; CASTAGNO, *et al.*, 2022). Assim, do ponto de vista funcional, é importante o conhecimento das bases neuroanatômicas e fisiológicas do sistema sensorial na faixa etária pré-natal e neonatal, em especial sobre receptores nociceptivos, fibras nervosas condutoras do estímulo nociceptivo, vias de conexões neuronais, área somestésica cortical central e a maturação de estruturas responsáveis pela sensibilidade dolorosa.

2. Organização das vias nociceptivas no sistema nervoso periférico e central especialmente em relação à dor

Para o entendimento da sensação nociceptiva, principalmente dor no RN, se faz necessário conhecer sobre a anatomia e a fisiologia das áreas, vias e conexões responsáveis por esta função. Isto é importante para prevenir e tratar a dor neste período crítico da vida. Na figura 1, observa-se um resumo adaptado a respeito da organização das vias nociceptivas nos sistemas nervoso central e periférico.

Figura 1: Esquema da organização das vias nociceptivas da dor

Fonte: elaboração própria.

No sistema nervoso maduro, as vias nociceptivas são organizadas e determinadas de acordo com as funções relacionadas à sensibilidade dolorosa. O estímulo doloroso mecânico ou térmico captado por receptores superficiais localizados na pele, mucosas ou em tecidos profundos (terminações nervosas livres, corpúsculos de Paccini, corpúsculos de Meisner e discos de Merkel) é conduzido por fibras nervosas denominadas A ($A\beta$ e $A\delta$) e C. As fibras $A\beta$ e $A\delta$ são mielinizadas, conduzem o impulso elétrico com maior velocidade e estão associadas à termorreceptores e mecanorreceptores. A fibra C é desmielinizada, conduz o impulso elétrico lentamente e está associada aos receptores polimodais dos tecidos profundos e vísceras. Ontogeneticamente, as fibras $A\beta$ e C desenvolvem-se mais intensamente no período pré-natal tardio, já a partir da 20ª semana gestacional, e no período pós-natal precoce, ao passo que a mielinização das fibras $A\beta$ as tornam mais hábeis para conduzir os sinais somatossensoriais du-

rante a primeira semana de vida. Essas fibras nervosas são nada menos que axônios especializados que fazem a primeira transdução do estímulo sensorial na raiz ganglionar dorsal, onde se situam seus corpos neuronais. A esse nível, ocorre a resposta reflexa ao estímulo doloroso (arco reflexo). Desses sítios, o potencial de ação gerado se propaga por interneurônios até regiões específicas da região ventrolateral dos cornos posteriores da medula espinhal, de onde ascende pelos tratos espinoreticular, espinotalâmico lateral e espinomesencefálico à formação reticular do tronco cerebral, ao núcleo ventral posterolateral do tálamo e ao giro cingulado, de onde é retransmitido para áreas somatossensoriais do córtex cerebral, as quais são responsáveis pela modulação da resposta comportamental quanto à localização e intensidade (BEGGS *et al.*, 2002; FITZGERALD, 2005; FITZGERALD; JENNINGS, 1999; GONZALEZ-HERMOSILO *et al.*, 2023).

3. Aspectos do desenvolvimento anátomo-funcional dos sistemas nociceptivos periféricos e central da dor

A habilidade do RN em sentir dor ocorre como ponto chave do neurodesenvolvimento. O primeiro passo para a percepção da sensação dolorosa envolve os nociceptores a partir das terminações nervosas livres. As células ao redor dos nociceptores liberam sinalização química que responde ao estímulo doloroso. Na presença de um estímulo doloroso o nociceptor transforma o sinal doloroso em um impulso que se propaga para a rede de neurônios até o corno dorsal da medula espinhal, onde são recebidas as informações sensoriais (BROWN, 1982; GONZALEZ-HERMOSILO *et al.*, 2023). Neste ponto, o impulso é codificado em duas respostas: i) o impulso retorna ao local inicial da dor, para determinar uma ação reflexa e ii) o impulso progride verticalmente para o tálamo. O tálamo localiza a dor proporcionada pelo estímulo enviando-a em direção ao cérebro, área central do controle da dor, pois ele está equipado com informações sobre a dor e como pode prevenir encaminhando para a área cortical principal (AB AZIZ; AHMAD, 2006). O tálamo é uma das regiões do diencéfalo e é um importante centro nervoso localizado na região central profunda do cérebro humano, acima do hipotálamo. Tem como principais funções: transmissão de impulsos sensitivos originários da medula espinhal, do cerebelo, do tronco encefálico e de outras regiões do cérebro até o córtex cerebral, um papel importante na cognição (obtenção de conhecimentos) e na consciência

e ajuda na regulação das atividades autônomas (GONZALEZ-HERMOSILO *et al.*, 2023). Assim, deve-se reafirmar que o conhecimento do desenvolvimento das vias nociceptivas em especial da sensibilidade dolorosa é fundamental para se entender as reações frente aos estímulos dolorosos no período neonatal. Para tal fim, deve-se ter em mente que cada estágio das vias nociceptivas da dor se desenvolve em diferentes tempos e etapas que são dependentes da idade gestacional do feto ou do RN.

3.1. Receptores nociceptivos da dor

Por volta da 7ª semana gestacional desenvolvem-se as terminações nervosas livres ao redor da região perioral e a seguir difundem-se para o resto da face, palmas das mãos e sola dos pés por volta da 11ª semana. Na 15ª semana gestacional aparecem no tronco, braços e pernas. O desenvolvimento dos receptores nociceptivos em toda a superfície cutânea, ou seja, ao redor das camadas do corpo e das extremidades, para a dor é completado na 20ª semana gestacional sem qualquer ligação com a coluna espinhal, sendo estes sinais nociceptivos a este nível não funcionais e de uso limitado nesta fase embrionária (HATFIELD, 2014; KOSTOVIC; RAKIC, 1990).

3.2. Vias de Conexões

As vias de conexão entre as terminações nervosas livres com a região dorsal da medula espinhal e tronco cerebral inicia-se na 13ª semana gestacional e torna-se funcional pela 30ª semana (BROWN, 1982). Com o estabelecimento desta via, o feto está hábil para a retirada

reflexa a partir de um estímulo doloroso, mas não apresenta ainda a capacidade cognitiva para processar a informação a respeito da dor ou de sua fonte a partir da área cortical, por isso sua reação é global e inespecífica.

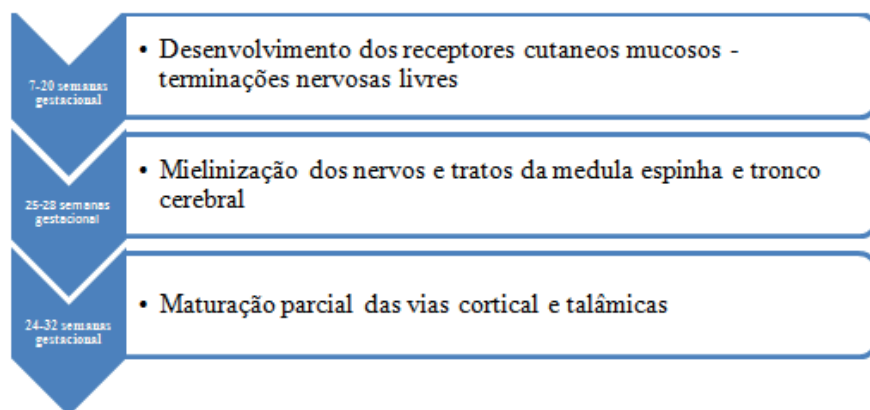
3.3. *Tálamo e área cortical principal da sensibilidade dolorosa*

A percepção cortical da dor começa desenvolver-se após a 24ª semana gestacional quando os tratos talâmicos completam sua conexão com o corno dorsal da medula espinhal. Assim, o feto ou o RN entre 24 e 28 semanas de gestação torna-se hábil para localizar a dor e fazer movimentos reflexos tentando evitar a resposta dolorosa, pois nesta etapa as vias integradas nociceptivas tornam-se funcionais. Um ponto importante frente à imaturidade das vias dolorosas é que o neonato, particularmente o RN pré-termo, sente mais dor como resultado da imaturidade das vias descendentes inibitórias, que vão somente aparecer após a 32ª semana gestacional (KOSTOVIC; RAKIC, 1990). A área somestésica principal no córtex cerebral fetal não é mielinizada e no neonato de termo e/ou pré-termo ela é pouco mielinizada (SLATER, 2006). Por isto mesmo ele responde aos estímulos dolorosos de modo global, sem discriminar o local e sem movimentar seletivamente a área estimulada. A movimentação seletiva da área estimulada passa a ocorrer a partir dos três meses pós nascimento.

3.4 *Bainha de Mielina*

Um componente do SNC e do SNP, importante pelo seu papel na modulação

da dor, é a bainha de mielina. Ela atua como um isolante elétrico, aumentando a velocidade do impulso nervoso. A mielinização se desenvolve após 25ª semana gestacional e se completa com 37 semanas gestacionais (HASEGAWA *et al.*, 1992), principalmente no SNP. A modulação da dor também é crítica no manejo da dor. Os sinais das vias descendentes projetam-se dentro do corno dorsal, onde a transmissão da dor acredita-se ser inibida pela liberação de opioides endógenos ou pela ativação de vias descendentes inibitórias. Ambos os mecanismos são mais prevalentes no adulto do que no neonato. Deste modo, o RN pré-termo tem 30% a 50% de limiar mais baixo para dor do que o adulto e tem menor tolerância à dor que a criança mais velha. Assim, um evento doloroso não aliviado e repetitivo pode resultar em efeitos fisiológicos adversos em todos os maiores sistemas corporais, incluindo a estrutura cerebral, e promovendo mudanças no desenvolvimento neurocomportamental (SLATER *et al.*, 2010). Pode-se ressaltar que os aspectos do desenvolvimento nociceptivo da sensibilidade dolorosa, suas etapas, a formação dos receptores dolorosos como as terminações nervosas livres, o papel da mielina e vias talâmicas pela sua imaturidade predis põem uma maior vulnerabilidade no RN pré-termo aos estímulos dolorosos repetitivos e não controlados (SLATER *et al.*, 2010). Destarte, merece ser ressaltado que o profissional que cuida do RN deve estar alerta para a idade gestacional e sua relação com o desenvolvimento nociceptivo da dor como apresentado no esquema visto na figura 2.

Figura 2: Esquema das etapas do desenvolvimento nociceptivo da dor

Fonte: elaboração própria.

4. Considerações finais

Só a partir dos anos 80 tornou-se amplamente aceito que os neonatos sentem dor e, portanto, deve-se tentar minimizá-la ao se realizar, por exemplo, um procedimento doloroso. Um aspecto já amplamente conhecido é que, ao sentir dor, eles exibem não só movimentação global reflexa, mas também alterações do comportamento, da função cardiorrespiratória, da produção hormonal e do metabolismo. Outras observações indubitáveis são as de que os neonatos retêm a memória da dor por um período suficiente para modificar o comportamento num subsequente evento (habituação ou sensibilização) e respondem beneficentemente às medidas analgésicas (FITZGERALD; WALKER, 2009). Os estudos e conhecimentos dos aspectos do desenvolvimento sensorial pré-natal e pós-natal derrubaram a tese de que os neonatos com o sistema nervoso subdesenvolvido não sentiam dor. Essa imaturidade nociceptiva também reforçou a preocupação com a dor pós-nascimento, por isso mesmo deve-se estar aler-

ta às formas como os neonatos reagem à dor e as possíveis alterações decorrentes de estimulações dolorosas frequentes. Todos estes conhecimentos permitiram uma evolução marcante no manejo (KESAVAN, 2015) da dor neonatal e um alerta para se evitar o não tratamento durante este período crítico de maturação neuronal.

Referências

- ABAZIZ, C. B.; AHMAD, A. H. The role of the thalamus in modulating pain. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, v. 13, n. 2, p. 11-18, jul. 2006.
- BEGGS, S. *et al.* The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process: Activity-dependent plasticity in rat dorsal horn. *European Journal of Neuroscience*, v. 16, n. 7, p. 1249-1258, out. 2002.
- BROWN, A. G. The dorsal horn of the spinal cord. *Quarterly Journal of Experimental Physiology (Cambridge, England)*, v. 67, n. 2, p. 193-212, abr. 1982.
- CASTAGNO, E. *et al.* Neonatal pain assessment scales: review of the literature.

- Professioni Infermieristiche*, v. 75, n. 1, p. 17-28, abr. 2022.
- CURTOIS, E. *et al.* Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EPIPPAIN 2, a prospective observational study. *International Journal of Nursing Studies*, v. 19, p. 79-88, 2016.
- FITZGERALD, M. The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 7, p. 507-520, jul. 2005.
- FITZGERALD, M.; JENNINGS, E. The postnatal development of spinal sensory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 96, n. 14, p. 7719-7722, jul. 1999.
- FITZGERALD, M.; WALKER, S. M. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nature Clinical Practice. Neurology*, v. 5, n. 1, p. 35-50, jan. 2009.
- HASEGAWA, M. *et al.* Development of myelination in the human fetal and infant cerebrum: A myelin basic protein immunohistochemical study. *Brain and Development*, v. 14, n. 1, p. 1, jan. 1992.
- HATFIELD, L. A. Neonatal pain: What's age got to do with it? *Surgical Neurology International*, v. 5, n. Suppl 13, p. S479-489, 2014.
- KESAVAN, K. Neurodevelopmental Implications of Neonatal Pain and Morphine Exposure. *Pediatric Annals*, v. 44, n. 11, p. e260-264, nov. 2015.
- KOSTOVIC, I.; RAKIC, P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 297, n. 3, p. 441-470, jul. 1990.
- MAXWELL, L. G.; FRAGA, M. V.; MALAVOLTA, C. P. Assessment of Pain in the Newborn. *Clinics in Perinatology*, v. 46, n. 4, p. 693-707, dez. 2019.
- MERSKEY, H.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (eds.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- PERRY, M. *et al.* Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 30, n. 4, p. 549-561, dez. 2018.
- RUSSELL, N.; DEJONG, M. D. *The Neurologic Examination*. 2. ed. London: Pitman Medical Publishign Co. Ltd., 1959.
- TRISTÃO, R. *et al.* COMFORT behaviour scale and skin conductance activity: what are they really measuring?. *Acta Paediatrica*, v. 102, p. e402-e406, 2013.
- SLATER, R. Cortical Pain Responses in Human Infants. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 14, p. 3662-3666, 5 abr. 2006.
- SLATER, R. *et al.* Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, v. 52, n. 2, p. 583-589, ago. 2010.
- SRINIVASA, R. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, set. 2020.

CAPÍTULO 3

O FETO HUMANO, A RESPONSABILIDADE À DOR E O NOCICEPTIVO

Mércia Maria Braga Rocha

Professora adjunto na Área de Cirurgia Pediátrica da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

1. Introdução

A prevenção e o tratamento da dor, independente da fase da vida do indivíduo, é um direito incontestável do ser humano. A associação internacional para o estudo da dor (International Association for the Study of Pain – IASP) define dor como “experiência sensitiva e emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial” (ANAND, 2017, p. 1). Entretanto, segundo Willians e Craig (2016) esta definição não é compatível com a população não-verbal. Porém, após grandes esforços de pesquisadores a IASP acrescentou uma nota que diz: “a impossibilidade da comunicação verbal não nega a possibilidade de um indivíduo experimentar a dor e mesmo estes indivíduos necessitam de tratamento para aliviar a dor” (DERBYSHIRE, 2010, p.1).

A experiência da dor é complexa e requer, a princípio, amadurecimento do córtex cerebral, conexões bem estabelecidas e capacidade de detectar os estímulos nociceptivos e interpretá-los de modo afetivo. Esta afirmação não é verdadeira para a população não-verbal (ANAND, 2017). O feto nunca terá a possibilidade de descrever a sensação dolorosa. A experiência emocional depende do desenvolvimento cortical e da percepção consciente e, nos fetos, o sistema nervoso como um todo está em desenvolvimento. Além disso, muitas vezes as estruturas anatômicas estão formadas, mas não estão funcionantes e há fases di-

ferentes de ativação destas estruturas (CERVERO, 2017). Devido às inúmeras incógnitas sobre a ativação e integração das vias nervosas no feto há a dificuldade para avaliar se os fetos sentem dor; e, se sentem, como esta pode ser avaliada e mensurada. Os estudos de neurofisiologia, embriologia, anatomia e comportamento fetal, pretendem dar subsídios à seguinte pergunta: o feto sente dor? A partir de qual fase do desenvolvimento? Quais as possíveis repercussões do estímulo algíco no feto?

O interesse pelo estudo da dor fetal é crescente devido ao aumento dos procedimentos invasivos aos quais os fetos, com malformações diagnosticadas no período pré-natal, são submetidos. Pode-se citar desde punção da bexiga urinária, no caso de válvula de uretra posterior, a uma cirurgia complexa como a correção de mielomeningocele (DERBYSHIRE, 2010). Há de se lembrar também das interrupções cirúrgicas das gestações (ICG) nos países onde este procedimento é permitido por lei. O feto sente dor? Nestes casos, questões humanitárias e éticas estarão envolvidas.

Até há pouco tempo pensava-se que os neonatos eram menos sensíveis à dor do que crianças e adultos e pouco se sabia sobre a dor fetal. Assim, cirurgias eram realizadas em neonatos sem anestesia adequada, a analgesia pós-operatória era insuficiente e mesmo procedimentos como a circuncisão eram realizados sem qualquer anestesia. A partir de avaliações em neonatos pré-termo e à termo, inúmeros estudos (ANAND *et al.*, 2006), puderam avaliar que as vias nervosas responsáveis pela resposta ao estímulo algíco estão formadas e são funcionais

na gestação tardia. A primeira declaração relacionada à necessidade de tratamento da dor fetal e da dor neonatal foi publicada na década de 80. A literatura científica apresentou estudos em animais que interessavam à maturação nociceptiva e ao sistema de modulação da dor fetal.

O sistema nervoso imaturo do feto é capaz de responder a estímulos dolorosos e ter memória destes estímulos, fato que foi observado em procedimentos fetais minimamente invasivos (FLOOD, 2011). Acredita-se que, mesmo o córtex fetal não estando totalmente desenvolvido, outras partes do cérebro, como as regiões subcorticais, podem fazer o seu papel (PAGE, 2015). Portanto, é plausível afirmar que o feto pode processar um estímulo nociceptivo e modelar o sistema nervoso em resposta ao estímulo doloroso. De acordo com Zimmermann (1991) o aprendizado e memória são componentes importantes na formação da consciência. O autor afirma ainda que parece possível uma forma primitiva de consciência no feto. No período fetal, funções sensorio-motoras se desenvolvem, incluindo a memória.

2. Neuroanatomia da dor

Para a compreensão do processo doloroso é importante destacar as definições de nociceção e dor. A nociceção é o mecanismo no qual estímulos dolorosos periféricos são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC). Já o termo dor inclui componentes discriminativos da sensação dolorosa e envolve mecanismos afetivos e motivacionais. O processamento do estímulo nociceptivo necessita de receptores sensoriais e motores periféricos, vias sensoriais e motoras

aferentes e eferentes além de integração cortical e subcortical (GOMEZ, 2013). Embora, o estímulo nociceptivo seja responsável pela dor, é possível a ocorrência de nocicepção na ausência de estímulo doloroso.

Em termos gerais o impulso doloroso é recebido pelos nociceptores e transformado em potencial de ação. Este impulso é conduzido através de vias aferentes até o corno posterior da medula espinhal. Na medula são liberados neurotransmissores nas terminações aferentes centrais havendo modulação do impulso. Da medula os estímulos são conduzidos pelos feixes espinotalâmicos contralaterais até o tálamo (região médio/ventral), e do tálamo para o córtex, somatossensitivo, cingulado anterior, pré-frontal e insular, ativando-os e desencadeando uma experiência dolorosa consciente. Os impulsos dolorosos também são processados de forma subconsciente por várias estruturas subcorticais, como o sistema hipotálamo-hipofisário, a amígdala, os núcleos da base e o tronco cerebral onde originam reflexos autonômicos e hormonais à dor. Para que a experiência dolorosa possa ser sentida é necessário que as estruturas anatômicas estejam formadas e funcionantes. Os estudos anatômico e histológico nem sempre conseguem determinar se uma estrutura é ativa ou não na fase embriológica estudada (DERBYSHIRE, 2010). Exames de neuroimagem puderam demonstrar ativação inequívoca de estruturas cerebrais durante o estímulo doloroso no feto, no terceiro trimestre de gestação. Estas estruturas são: córtex somatossensorial primário e secundário e córtex cingulado anterior, pré-frontal e singular. Em con-

junto todas estas estruturas recebem, modelam e geram a sensação dolorosa (CHUGANI, 1998).

3. Embriologia do Sistema Nervoso Periférico e Central relacionada à dor e à nocicepção

A formação do SNC (sistema nervoso central) e SNP (sistema nervoso periférico) ocorre durante todo o período de gestação e após. Na 7ª semana gestacional (SG) as fibras nervosas iniciam seu desenvolvimento que continua até aproximadamente a 20ª SG. Na 8ª SG a área perioral do feto é sensível ao toque e há movimento reflexo indicando a presença dos receptores sensitivos, mesmo que nesta fase o cérebro seja ainda extremamente imaturo, não havendo sulcos ou giros corticais. Por volta da 11ª SG a face e palma da mão estarão inervadas, o tronco e a região proximal de membros superiores e inferiores na 15ª SG. Finalmente, toda a extensão da superfície cutânea e mucosa estarão completamente inervadas em torno da 20ª SG. Quando os receptores se diferenciam em estímulos dolorosos passam a ser chamados de nociceptores. Entre a 10ª e a 13ª SG surgem as vias aferentes à medula espinhal e o feto apresenta respostas espinhais reflexas. As fibras tipo A-delta tornam-se funcionais antes das fibras tipo C, estas fibras são aptas a receber estímulos dolorosos ou não dolorosos. Tanto as vias nociceptivas periféricas quanto as vias espinhais exibem maturação rostrocaudal, isto é, os membros superiores apresentarão repostas a estímulos dolorosos antes dos membros inferiores (GOMEZ, 2014; LEE *et al.*, 2005).

Entre a 12ª e a 18ª SG, inicia-se a formação da subplaca embrionária (estrutura derivada das células excitatórias da zona ventricular do neuroepitélio cortical). Ela é uma estrutura transitória que delimita o córtex em formação. Entre a 17ª e a 25ª SG os neurônios da subplaca embrionária sofrem diferenciação e, entre a 24ª e 34ª SG, migram para o córtex, em primeiro lugar na região do córtex somatossensitivo, e então, a subplaca desaparece (LOWERY *et al.*, 2007). Os neurônios da subplaca embrionária são os primeiros a povoar a região cortical. Eles vão se separar e delimitar os neurônios corticais como substância branca subjacente e a camada cortical superficial, onde formam uma rede sináptica intrínseca e precoce entre o tálamo e o neocórtex.

As vias espinotalâmicas estarão desenvolvidas por volta da 20ª SG e as conexões a partir do tálamo são feitas na subplaca embrionária por volta da 24ª SG, para depois atingir o córtex cerebral quando este estiver mais maduro. A existência de sinapses funcionais entre o tálamo e a subplaca embrionária parece ocorrer por volta da 23ª SG. Foi detectada por estudos variados atividade sináptica a estímulo algíco em fetos entre a 24ª e a 25ª SG, podendo—se dizer que a estimulação nociceptiva periférica causa resposta sensitiva no córtex sensorial primitivo devido às conexões espinotalâmicas com a zona subcortical subplaca embrionária (LOWERY *et al.*, 2007; GOMEZ, 2014).

A formação dos primeiros giros cerebrais ocorrerá na região da ínsula

e do cíngulo, onde a subplaca embrionária também está presente. As vias nervosas responsáveis pela nocicepção estarão integradas por volta da 24ª e 28ª SG, incluindo as conexões córtico-talâmicas, que são essenciais para a percepção do estímulo algíco. À princípio, estímulos dolorosos a partir da 24ª SG devem ser evitados e/ou tratados. As conexões talamocorticais têm formação mais tardia, a partir da 17ª até a 30ª SG, e as funções corticais são detectadas por volta da 29ª SG. Após a 34ª SG o cérebro desenvolve-se rapidamente e adquire características de maturidade (LEE *et al.*, 2005).

Os tratos nervosos nociceptivos do SNC sofrem mielinização completa durante o 2º e 3º trimestres de gestação. As vias aferentes e eferentes ao tálamo estarão mielinizadas em torno da 30ª SG. O sistema descendente inibitório da dor, constituído por neurônios serotoninérgicos, é formado após o nascimento e, por isso, existe a possibilidade de que o feto seja capaz de sentir dor de forma mais intensa que as crianças e os adultos (ANAND, 2018). A última fase de maturação cerebral intrauterina envolve a elaboração dos dendritos e axônios, a formação e regressão de sinapses e a eliminação seletiva de neurônios (WHITE, 2004). No período neonatal, estruturas do sistema límbico e diencefalo especificamente hipocampo, amígdala, núcleo talâmico e núcleos mamilares, já possuem uma integridade funcional. Assim, no sistema nervoso do recém-nascido já se encontram desenvolvidos os componentes anatômicos e funcionais necessários para a percepção dolorosa.

4. Estudos neurofisiológicos

Está bem estabelecido em estudos neurobiológicos e clínicos que os fetos sentem tanto dor aguda quanto crônica. Respostas a estímulos nociceptivos são observadas por alterações bioquímicas, fisiológicas e comportamentais (GONÇALVES; REBELO; TAVARES, 2010). Mesmo sendo constatada a presença de estruturas anatômicas de nível crescente de maturidade, envolvidas na percepção e modulação do estímulo doloroso, estes dados não são suficientes para afirmar que o feto sente dor. Abaixo serão citados alguns estudos que tem como objetivo avaliar a resposta nociceptiva e dolorosa no feto. Estudos funcionais foram realizados com o objetivo de comprovar a funcionalidade das vias responsáveis pela dor utilizando o eletroencefalograma (EEG), os potenciais evocados somatossensitivos e a medição do metabolismo cerebral através de tomografia por emissão de pósitrons. Estes métodos são indiretos e sugerem a experiência dolorosa (FABRIZI *et al.*, 2011).

A partir da 22ª SG o eletroencefalograma do feto apresenta padrões variáveis e na 30ª SG é possível distinguir padrões de sono-vigília. A tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) mostra a utilização máxima de glicose pelo cérebro fetal, o que implica em níveis altos de atividade. Respostas somatossensoriais são observadas por volta da 28ª SG, apesar de lentas, da região periférica para a central (ZIMMERMANN, 1991). O potencial evocado na região somatossensorial pode ser percebido na 28ª SG, ainda que latente. Na 30ª SG o potencial evocado das áreas corti-

cais relacionadas à audição e à visão está presente e respostas neurológicas complexas são evidentes.

Nestes estudos, o córtex cerebral do feto mostra grau de complexidade e integração bem antes do nascimento. A substância P, que é um neuropeptídeo associado à dor no adulto, é encontrada no corno posterior da medula do feto entre a 8ª e a 10ª SG, e a encefalina por volta da 12ª e da 14ª SG. Peptídeos opióides são encontrados por volta da 20ª SG. Há maior densidade de receptores para neurotransmissores no feto do que em adultos, esta expressão é muito dinâmica modificando-se constantemente durante a gestação (WHITE, 2004).

Estudos experimentais levam a crer que a modulação do estímulo nervoso intenso não estará funcional no nascimento provavelmente por imaturidade das fibras inibitórias descendentes do corno posterior da medula, levando a uma maior susceptibilidade ao estímulo doloroso. Para que a modulação ocorra é necessário que haja maturidade anatômica e funcional, desenvolvimento dos sistemas metabólicos que produzem analgesia e ainda experiência de estímulos álgicos (ZIMMERMANN, 1991). Gupta e Giordano (2007) discutem que muitas funções no organismo do neonato irão amadurecer quando ele for exposto a condições externas, o mesmo ocorrerá com o processo da modulação ao estímulo doloroso. Segundo os autores, no útero, o feto vive em um ambiente não nociceptivo e por isso não adquire experiência de sentir dor. Porém, quando ocorre uma intervenção invasiva ou doenças no feto, possivelmente have-

rá algum tipo de alteração ou maturação do SNC, devido à experiência dolorosa.

Mellor *et al.* (2005) em estudos com fetos de ovelhas, sugeriram que o feto sempre está dormindo no útero. Os estudos foram realizados com a utilização do eletroencefalograma e os fetos de ovelhas não foram submetidos a um estímulo doloroso, como o de uma incisão cirúrgica. Em monitorização de fetos de ovelhas por 5.000h, não foi observado um único sinal de vigília. As explicações baseiam-se no ambiente uterino escuro, quente e confortável, associado a supostas substâncias sedativas presentes no líquido amniótico. Na unidade feto-placenta são produzidas substâncias com potencial sedativo como a adenosina, os esteroides neuroativos (alopregnanolona e pregnanolona), a prostaglandina D2 e possivelmente outros fatores neuroinibitórios, que mantêm o feto continuamente sedado ou inconsciente, impedindo a ativação cortical. A conclusão dos estudos citados anteriormente é que se os fetos estão sempre sedados não há consciência, se não há consciência não há dor. Este aspecto da vida intrauterina tenta explicar as diferenças comportamentais entre o recém-nascido, mesmo pré-termo, e o feto, em resposta à estimulação dolorosa crônica: o neonato aumenta o seu estado de alerta e o feto inibe a sua atividade. Porém, este aspecto não é consenso entre os pesquisadores da dor fetal.

Além do estado de sedação em que o feto permanece, vários pesquisadores creem que a resposta álgica no feto, até o segundo trimestre de gestação, seja subcortical não implicando em “consciência” da dor. As respostas fisiológicas à dor apresentadas pelos fetos são semelhan-

tes às dos adultos em estado vegetativo ou dos anencefálicos, portanto, a resposta à dor não é consciente (LEE *et al.*, 2005). Belliene (2012) sugere que o efeito deletério do estímulo doloroso na maturação do sistema nervoso do feto ocorrerá independente do estado de inconsciência ou não.

Segundo White (2004) as respostas nociceptivas podem ser imediatas, persistentes ou prolongadas. Os fetos humanos apresentam movimentos espontâneos ou reflexos de retirada por volta da 12ª SG, porém um prematuro na 28ª SG apresenta resposta bem coordenada à dor. Neonatos prematuros extremos podem não conseguir expressar dor ou o fazer de maneira incoordenada ou hiperreativa. Estudos comportamentais do feto sobre estímulos dolorosos intrauterinos são extremamente difíceis.

Têm-se estudado a modulação da dor pelo feto e prematuros. Foi visto que a repetição de estímulos dolorosos não apenas resulta em hipersensibilidade ao próximo estímulo, mas também em persistência de resposta imatura à dor. Em outro estudo, neonatos pré-termo submetidos à correção de hidronefrose unilateral apresentavam resposta nociceptiva exacerbada até 1 ano de idade. Evidências de que o estímulo doloroso pode induzir a maturação diferenciada do processo doloroso incluem: i) os ex-prematuros extremos terem risco elevado de distúrbios comportamentais e baixa performance escolar; ii) os neonatos submetidos à circuncisão, sem anestesia, apresentarem maior sensibilidade à dor quando vacinados se comparados aos não circuncidados.

5. Respostas ao estresse

Os fetos respondem ao estímulo doloroso com estresse hormonal e metabólico (PAGE, 2015). As respostas do eixo pituitária-adrenal, simpático-adrenal e estresse circulatório estão presentes no feto entre a 18ª e a 20ª SG. Estas respostas foram observadas quando a veia hepática era puncionada, o que não ocorria quando a veia umbilical, no cordão umbilical, era puncionada. Respostas hemodinâmicas, secundárias à cirurgia neonatal foram identificadas a partir da 18ª SG. Na 16ª SG o fluxo sanguíneo cerebral do feto aumenta quando a veia hepática é puncionada. Ao contrário, não há alteração do fluxo sanguíneo cerebral quando a veia do cordão umbilical, que não é inervada, é puncionada. Porém o aumento do fluxo cerebral pode estar relacionado à hipóxia e não necessariamente à dor (GONÇALVES *et al.*, 2010). Há a elevação de cortisol, β endorfinas e noradrenalina e alterações dos sinais vitais do feto na punção da veia hepática ou em processos de agulhamento em geral. Porém, as alterações supracitadas não necessariamente indicam resposta à dor e sim resposta ao estresse via sistema nervoso autônomo (BELLIENI, 2012).

6. Quais são as estratégias para a avaliação da dor fetal?

Gonçalves, Rebelo e Tavares (2010) afirmam que os estudos neurobiológicos do desenvolvimento dos sistemas de transmissão e modulação da dor, dados sobre a ativação funcional do eixo hipotálamo-hipofisário secundária à dor e a análise comportamental são parâmetros importantes para avaliar o processo

doloroso. No terceiro trimestre de gestação são realizados a grande maioria dos experimentos comportamentais, endocrinológicos e eletrofisiológico, neste período do desenvolvimento está comprovado que o feto pode experimentar a dor.

A partir de um estímulo doloroso reações são provocadas no organismo, como o afastamento do ponto doloroso, aumento do tônus muscular, da pressão arterial e dos batimentos cardíacos (mediados pelos hormônios do estresse), mudança de postura ou das expressões faciais e alarme traduzido como choro. Gingras *et al.* (2005) discutem um sistema de sinais emitidos pelo recém-nascido e pelo feto que poderiam ser interpretados como dor. Estes sinais foram detectados, a partir da 28ª SG, observando-se fetos por ultrassonografia após estimulação sonora. O feto pode chorar dentro do útero materno (visto por movimentos faciais e respiratórios compatíveis com o choro), sendo uma demonstração clara de afetividade. A afetividade necessita integração do sistema límbico, ou seja, sua maturidade. A forma usual de avaliar a dor no neonato é a mensuração de cinco parâmetros clínicos: i) sono tranquilo; ii) sono agitado; iii) vigília tranquila; iv) vigília agitada; v) choro. No feto, é possível discernir bem os quatro primeiros parâmetros para a avaliação da dor. Os autores afirmam que na 20ª SG, o feto tem o desenvolvimento motor necessário para o choro: movimentos respiratórios coordenados, abertura da mandíbula, bocejo, tremor do queixo, extensão da língua e deglutição (GINGRAS *et al.*, 2005).

7. Quais são as repercussões precoces e tardias do estímulo doloroso no feto?

A questão da dor para o feto é entendida por alguns como um processo neural com experiência sensorial que ativa o sistema nervoso e pode ter efeitos potenciais ao longo da vida do ponto de vista cognitivo, emocional e comportamental (ANAND *et al.*, 2006; BEMBICH, 2015). Lowery *et al.* (2007) afirmam que o efeito da dor no feto em desenvolvimento vai variar dramaticamente dependendo da idade gestacional, duração da exposição e natureza do estímulo doloroso. A plasticidade do cérebro em desenvolvimento resulta em sinapses anormais que, uma vez formadas, promovem hiperreatividade do feto aos estímulos dolorosos. O estímulo doloroso contínuo e intenso também ativa os neurônios da subplaca embrionária além de outros elementos do sistema nervoso, podendo ocasionar danos permanentes. Neurônios da subplaca embrionária, ativos no segundo trimestre de gestação, são particularmente suscetíveis a lesões no neonato prematuro.

Apesar de não haver conexões espinotalâmicas estabelecida antes da 24ª SG já foi amplamente demonstrado que outras vias estão presentes e têm fortes ligações com os neurônios da subplaca embrionária. Nesta fase o feto pode não ter consciência da dor, mas o estímulo nociceptivo induz a efeitos significantes de longo prazo no sistema nervoso em desenvolvimento. O desenvolvimento e a forma do cérebro são moldados por estímulos externos durante a gestação. Em ratos e em fetos

humanos prematuros, após estímulos constantes e repetitivos, ocorre sensibilização permanente da medula espinhal à dor. O desenvolvimento de alodínia (dor sentida na pele normal como resultado de processo não-doloroso) em neonatos pré-termos, submetidos a diversos estímulos dolorosos, já foi observado. (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Fabrizi *et al.* (2011) apresentaram uma pesquisa levando em conta o EEG de 18 neonatos, onde avaliaram a diferenciação dos neurônios sensitivos em receptores nociceptivos e receptores táteis. Segundo os autores estes neurônios se diferenciam a partir da 35ª SG ou após o nascimento do feto. Antes da 35ª SG predominam os receptores inespecíficos. Os autores sugerem que neonatos, principalmente os pré-termos, submetidos a procedimentos dolorosos repetitivos sofrem danos na maturação dos circuitos corticais relacionados à dor causando alterações permanentes no que se refere à percepção e resposta a estímulo nociceptivo. Field (2017) em uma revisão extensa apresenta resultados que corroboram os de Fabrizio *et al.* (2011) onde diversos estudos em ex-neonatos pré-termo que sofreram muitos procedimentos dolorosos, cirurgias, intubações, entre outros, demonstraram desde afilamento cortical até coeficiente de inteligência diminuído (BRUMMELTE *et al.*, 2012; DITZ; MALLOY-DINIZ, 2006)

Prematuros extremos tem habilidade de modulação da dor comprometida em relação aos neonatos à termo. Duerden *et al.* (2018) relatam que os procedimentos invasivos produzem desenvolvimento anormal do tálamo e das vias talamocorticais. Fabrizio *et al.* 2011,

demonstraram atividade neuronal aumentada em resposta a estímulo nociceptivo em neonatos pré-termo, o que pode estar associado à superestimulação dos neurônios imaturos. Estímulos dolorosos no neonato pré-termo, portanto, causam danos aos neurônios imaturos e subsequentemente a redução de conexões de axônios.

Segundo Lowery *et al.* (2007), as respostas ao estresse que ativam tanto o eixo hipotálamo-hipofisário quanto o eixo adrenal estão ligadas à resposta emocional à dor, e estas respostas podem ocorrer sem ativação cortical. O estímulo estressor afeta a subplaca embrionária cortical e é o mecanismo que faz o estímulo doloroso repetitivo e persistente causar sequelas no feto em desenvolvimento. As sequelas são alterações comportamentais de resposta à dor. O feto pode não conseguir perceber o estímulo doloroso à nível cortical, mas irá modular seu sistema nervoso em consequência deste estímulo. Com este pensamento é plausível dizer que a redução da exposição do feto à dor vai impedir efeitos adversos futuros relacionados a alterações do desenvolvimento neural.

8. Anestesia do feto

Quando a cirurgia fetal é indicada? É consenso afirmar que para ser realizada uma cirurgia fetal, com todos os riscos para mãe e para o feto, deve-se observar algumas questões como: se a cirurgia vai realmente melhorar uma condição grave do feto? O tratamento infringido pode interferir na maturação e na modulação do estímulo doloroso provocando sequelas a longo prazo? Como acessar a dor fetal e como tratá-la? A adminis-

tração de agentes neurotrópicos terá algum efeito deletério ao desenvolvimento do sistema nervoso do feto? Estes agentes poderão resultar em manifestações cognitivas, comportamentais ou emocionais no futuro? (RING; GINOSAR, 2019).

Braga *et al.* (2005) afirmam que para que a cirurgia fetal seja bem-sucedida, o feto precisa estar imóvel e anestesiado. A atividade fetal depende da idade gestacional e da glicemia materna, mas deve-se principalmente à estimulação cirúrgica. A cirurgia fetal sem anestesia promove estimulação do sistema nervoso autônomo com repercussão na frequência cardíaca, aumento dos níveis hormonais e atividade motora fetal. O anestésico dado à mãe aparece em concentração inferior na circulação fetal não propiciando analgesia adequada ao feto. A utilização de drogas anestésicas ou analgésicas é extremamente complexa e vai variar devido às particularidades de cada feto, da idade gestacional e do tipo de cirurgia requerida. Em fetos humanos a resposta ao estresse tem sido observada com a utilização de opioides, e experimentos em animais demonstraram melhor resposta à anestesia regional (RAMÍREZ, 2012).

Outros cuidados imprescindíveis na anestesia fetal são: manter o feto aquecido e monitorado com ecocardiografia intermitente e gases arteriais analisados no sangue coletado da artéria umbilical. Nas cirurgias fetais abertas, que requerem histerotomia, a anestesia aplicada na genitora é geral com intubação endotraqueal associada à anestesia epidural. Alguns exemplos de cirurgia fetal aberta, com ou sem exposição fetal, incluem a correção de mielomeningocele, exérese

de teratoma sacrococcígeo e malformação adenomatóide cística pulmonar. Segundo Lee *et al.* (2005) a anestesia geral está associada à elevação da morbimortalidade para a gestante, principalmente, secundária a complicações respiratórias. No manejo clínico da genitora utiliza-se antibióticos profiláticos, controle hídrico rigoroso para evitar edema pulmonar, agentes inalantes para evitar contração uterina e agentes vasoativos para manter a pressão arterial materna em 100mmHg evitando hipóxia fetal. A analgesia materna no pós-operatório deverá ser rigorosa para evitar trabalho de parto prematuro.

Nas cirurgias minimamente invasivas como as punções, fotocoagulação à laser de anastomoses placentárias na síndrome de transfusão fetal, o processo é mais simples: a anestesia do feto será regional e a mãe receberá sedação e analgesia.

Lee *et al.* (2005), Derbyshire (2010) e Lowery *et al.* (2007), destacam que a importância de delimitar a dor fetal está relacionada também ao fato de as interrupções cirúrgicas das gestações (ICG) poderem causar dor no feto. Com o desenvolvimento dos métodos diagnósticos, genéticos e de imagem, muitas malformações graves são diagnosticadas no período fetal. Nestas circunstâncias houve acréscimo expressivo no número de ICGs, nos países onde ela é permitida. As legislações relacionadas à ICG, terapêuticas ou não, devem levar em consideração o possível sofrimento do feto. Em alguns estados norte-americanos a ICG é permitida até a 20ª SG. Se a ICG for realizada após a 20ª SG, os médicos que a prati-

carem poderão sofrer processos jurídicos e mesmo ser presos (TANNE, 2010). Em estados norte-americanos como Alaska, Arkansas, Georgia, Oklahoma, South Dakota, South Louisiana, Texas e Wisconsin a genitora deve ser informada, obrigatoriamente, que há a possibilidade de o feto sentir dor quando houver ICG (DERBYSHIRE, 2010).

9. Considerações finais

No desenvolvimento do sistema nervoso, o nascimento não significa descontinuidade e sim continuidade e, portanto, é sensato dizer que o feto já apresenta reações a estímulos nocivos. O estudo da dor no feto é extremamente complexo e vai de encontro a muitas dificuldades, particularmente aspectos éticos. O feto sente dor? Até agora não existe uma única resposta e nem um consenso. Muitas questões estão relacionadas à nocicepção e à dor. São elas: a embriologia ocorrerá em toda a fase da gestação; espera-se que os nociceptores, as vias nervosas eferentes e aferentes periféricas e centrais se desenvolvam, além do sistema límbico e diencéfalo especificamente hipocampo, amígdala, núcleo talâmico e núcleos mamilares.

As estruturas do sistema nervoso, já formadas, devem estar conectadas e ativadas. Além disso:

1. Há controvérsias se a sensação dolorosa é ativada só quando o córtex é funcional (29ª SG) ou se as conexões tálamo-subplaca embrionária são suficientes para o processo;
2. Por volta da 12ª SG as respostas neuroendócrinas estarão presentes.

Com 18ª SG o feto é capaz de movimento de retirada em resposta a estímulo doloroso. Porém, o feto não tem a maturidade necessária para processar o sentimento de dor. Apesar de não “poder” sentir dor, alguns pesquisadores acreditam que o estímulo nociceptivo possa causar anormalidades de maturação do sistema nervoso do feto;

3. Algumas correntes de pesquisa referem que os fetos submetidos à interrupção da gestação, a princípio, teriam a capacidade de sentir dor a partir da 20ª SG. Deveriam então ser anestesiados?

4. Os processamentos nervosos, referentes ao estímulo doloroso, de um feto na 29ª SG é diferente de um prematuro na 29ª SG? Os agentes sedativos presentes no líquido amniótico realmente impedem que o feto tenha consciência da dor?

5. O estímulo doloroso sofrido durante todo o período gestacional parece modelar o amadurecimento do sistema nervoso provocando muitos tipos de sequelas no indivíduo: desde modulação alterada do processo doloroso até déficit cognitivo.

Muito há que se estudar para elucidar o processamento da dor pelos fetos e se a dor ou estímulo nociceptivo, nesta fase do desenvolvimento, pode causar sequelas no indivíduo. A hipótese aceita no momento é que os estímulos dolorosos provocados no feto devem ser considerados e tratados adequadamente.

Referências

- ANAND, K. J. S. Defining pain in newborns: need for a uniform taxonomy? *Acta Paediatrica*, [s. l.], v. 106, p. 1438-1444, 2017.
- ANAND, K. J. S. Assessment of neonatal pain. *UpToDate*, [s. l.], 26 jul. 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-neonatal-pain/print?search=NEWBORN-PAIN&source=search_result&selected. Acesso em: fev, 2023
- ANAND, K. J. S., et al. Summary proceedings from neonatal pain-control group. *Pediatrics*, [s. l.], v. 117, n. 3, p. S9-S21, 2006.
- BRAGA, A. F. A. et al. Anestesia para correção intra-útero de mielomeningocele. Relato de caso. *Revista Brasileira Anestesiologia*, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 329-335, 2005.
- BELLIENI, C.V. Pain assessment in human fetus and infants. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, [s. l.], v. 14, n. 3, 18 abr. 2012.
- BEMBICH, S. Pain activates a defined area of somatosensory and motor cortex in newborn infants. *Acta Paediatrica*, [s. l.], v. 104, n. 11, 2015.
- BRUMMELTE, S. et al. Procedure pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*, [s. l.], v. 71, p. 385-396, 2012.
- CERVERO, F. Neurobiology of pain: Editorial. *Neurobiology of pain*, [s. l.], v. 1, p. 26-27, 2017.
- CHUGANI, H.T. Biological basis of emotions: brain systems and brain development. *Pediatrics*, [s. l.], v. 102, p. S1225-S1229, 1998.
- DERBYSHIRE, S.W.G. Foetal pain? *Best Practice & Research Clinical Obstetric and Gynaecology*, [s. l.], v. 24, p. 647-655, 2010.
- DITZ, E.; MALLOY-DINIZ, L.F. Dor neonatal e desenvolvimento psicológico. *REME*, [s. l.], v. 10, n. 3, 2006.

- DUERDEN, E.G. *et al.* Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *The Journal of Neuroscience*, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 878-886, 2018.
- FABRIZI, L. *et al.* A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current Biology*, [s. l.], v. 27, p. 1552-1558, 2011.
- FIELD, T. Preterm newborn pain research review. *Infant Behavior and Development*, [s. l.], v. 49, p. 141-150, 2017.
- FLOOD, P. Anesthesia and brain development. *Anesthesiology*, [s. l.], v. 114, n. 3, p. 479-480, 2011.
- GINGRAS, J. L.; MITCHELL, E. A.; GRATAN, K. E. Fetal homologue of infant crying. *Archives Diseases of Childhood*, [s. l.], v. 90, p. F415-F418, 2005.
- GOMEZ, M. L. S. S. Evidências neurofisiológicas. In: GOMEZ, M. L. S. S. *Dor fetal*. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina)–Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2014. f. 14-18.
- GONÇALVES, N.; REBELO, S.; TAVARES, I. Dor fetal: Mecanismos neurobiológicos e consequências. *Acta Medica Portuguesa*, [s. l.], v. 23, p. 419-426, 2010.
- GUPTA, A.; GIORDANO, J. On the nature, assessment, and treatment of fetal pain: neurobiological bases, pragmatic issues, and ethical concerns. *Pain Physician*, [s. l.], v. 10, p. 525-532, 2007.
- LEADER, L. R. *et al.* Fetal responses to vibrotactile stimulation, a possible predictor of fetal and neonatal outcome. *Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [s. l.], v. 24, p. 251-256, 1984.
- LEE, S.J. *et al.* Fetal pain. A Systematic multidisciplinary review of the evidence. *Journal of American Medical Association*, V.294(8), p. 947-954, 2005.
- LOWERY, C.L. *et al.* Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Seminars in Perinatology*, [s. l.], v. 31, p. 275-282, 2007.
- MAYORGA-BUIZA, M. J.; MARQUEZ-RIVAS, J.; GOMEZ-GONZALEZ, E. Can fetus feel pain in the second trimester? Lessons learned from sentinel event: Letter to the editor. *Child's Nervous System*, [S. l.], v. 34, p. 195-196, 2017.
- MELLOR, D. J. *et al.* The importance of “awareness” for understanding fetal pain. *Brain Research Reviews*, [s. l.], v. 49, p. 455-471, 2005.
- PAGE, S. The neuroanatomy and physiology of pain perception in the developing human. *Issue in Law & Medicine*, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 227-236, 2015.
- RAMÍREZ, MV. Anesthesia for fetal surgery. *Revista Colombiana de Anestesiología*, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 268-272, 2012.
- RING, L. E.; GINOSAR, Y. Anesthesia for fetal surgery and fetal procedures, *Clinics in Perinatology*, v.46, p. 801-816, 2019.
- TANNE, J. H. Nebraska prohibits abortion after 20 weeks because of fetal pain. *British Medical Journal*, [s. l.], ano C2091, v. 340, 16 abr. 2010. Disponível em: <https://www.bmj-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/content/340/bmj.c2091.full>. Acesso em: 7 nov. 2019.
- WHITE, M. C. Pain and stress in human fetus. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 205-220, 2004.
- WILLIAMS, A. C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. *Pain*, [s. l.], v. 157, p. 2420-2423, 2016.
- ZIMMERMANN, M. Pain in the fetus: neurobiological, psychophysiological and behavioral aspects. *Schmerz*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 122-130, 1991.

CAPÍTULO

4

**MECANISMOS DE DOR E
DIFERENÇAS ENTRE ADULTOS,
CRIANÇAS E BEBÊS**

Elaine M Boyle

Professora de Medicina Neonatal Departamento de Ciências da Saúde, Universidade de Leicester, Leicester, Reino Unido

1. Introdução

O alívio da dor e do sofrimento é considerado um direito humano fundamental. A capacidade de responder à dor em qualquer idade é um mecanismo de proteção básico, alertando o indivíduo para o perigo associado ao dano tecidual, e é um fator importante na sobrevivência, permitindo a defesa e a abstenção de estímulos prejudiciais. A pesquisa na população adulta tem permitido uma compreensão cada vez mais clara dos mecanismos anatômicos e fisiológicos associados à experiência e resposta à dor. Isso permitiu o desenvolvimento de diversos métodos farmacológicos e comportamentais que agora são empregados no tratamento da dor. O progresso tem sido mais lento e complexo em indivíduos mais jovens e menos maduros. Tem sido particularmente desafiador na população recém-nascida, onde alguns dos indicadores fundamentais nos quais confiamos em crianças mais velhas e adultos, ou não estão presentes ou não estão totalmente desenvolvidos; a limitação mais óbvia é a falta de comunicação verbal e autorrelato de dor em bebês. Isso é considerado o padrão-ouro para a avaliação precisa da presença e intensidade da dor, mas em bebês e crianças muito pequenas isso é impossível, e a busca por medidas precisas e confiáveis da dor continua.

Atualmente, as ferramentas à nossa disposição para esse fim – sejam unidimensionais com foco em indica-

dores comportamentais ou fisiológicos, ou multidimensionais – são bastante contundentes e nenhuma é verdadeiramente específica para a dor. Faltam meios objetivos de avaliar a presença e a intensidade da dor e a resposta às intervenções de alívio da dor. A fim de desenvolver e refinar tais medidas, bem como identificar meios seguros e eficazes de tratar a dor em bebês nascidos a termo e prematuros vulneráveis, é necessária uma compreensão detalhada dos mecanismos envolvidos na percepção da dor e nas respostas à dor. Embora nosso conhecimento nessa área esteja aumentando, não é de forma alguma completo. As diferenças que surgem em decorrência da maturidade ao nascer e subsequentes experiências pós-natais, bem como os efeitos do envelhecimento, aumentam a complexidade do assunto. Este capítulo procura resumir a extensão de nosso conhecimento até o momento, definir alguns dos maiores desafios nesta área de pesquisa e olhar para as áreas potenciais que são promissoras para o futuro.

2. Uma perspectiva histórica

A pesquisa sobre a dor em bebês teve um “início tardio” em comparação com pesquisas semelhantes em outras populações. Na prática da medicina neonatal e pediátrica hoje, parece impensável que as questões da dor em bebês possam ser negadas ou negligenciadas. No entanto, de uma perspectiva histórica, apenas recentemente os mecanismos e a percepção da dor na infância foram reconhecidos e explorados cientificamente (ANAND; HICKEY, 1987). Mesmo nos últimos trinta a trinta e cinco anos, os principais procedimentos cirúrgicos

foram realizados em bebês sem anestesia intraoperatória ou analgesia pós-operatória (ANAND *et al.*, 1985a, 1985b). Como poderia ser isso, e como saímos dessa posição, a ponto de a avaliação da dor e o alívio da dor agora serem considerados pela maioria dos médicos como componentes integrais e obrigatórios do cuidado neonatal? Os exemplos de escrita precoce sobre a dor indicavam o entendimento de que estímulos dolorosos eram percebidos em bebês com maior intensidade do que em indivíduos mais velhos (UNRUH, 1992). No entanto, na época do advento dos métodos anestésicos iniciais, investigações experimentais concluíram que as respostas à dor em bebês eram apenas um fenômeno reflexo e que a percepção da dor no início da vida era pobre. Isso, combinado com as preocupações sobre os riscos muito reais associados aos métodos anestésicos precoces, levou à negação generalizada da sensibilidade à dor em bebês (RODKEY; PILLAI RIDDELL, 2013). A virada da maré a esse respeito pode ser atribuída a pesquisas cada vez mais rigorosas no campo da dor neonatal, desencadeadas pela pesquisa inovadora de Anand e colegas em bebês submetidos a cirurgias, que mostraram que os bebês estão maduros o suficiente, anatomicamente e fisiologicamente para perceber e gerar uma resposta à dor (ANAND *et al.*, 1985b). Desde então, a capacidade de estudar a experiência da dor no início da vida progrediu consideravelmente com os avanços da tecnologia e uma maior compreensão de como utilizar e interpretar os achados em relação à população neonatal e infantil. No entanto, apesar desses avanços, nossa compreen-

são dos mecanismos da dor nas populações mais imaturas permanece limitada, e ainda há preocupações de que a dor pode ser subtratada em bebês.

3. Definições

A definição de dor atualmente mais reconhecida e aceita é a utilizada, desde 1994, pela International Association for the Study of Pain (IASP). Esta associação define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido” (MERSKEY; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994, p.1). Afirma ainda que “a dor é sempre subjetiva”, conceito desafiador na população neonatal. Os termos “dor” e “nocicepção”, embora muitas vezes usados indistintamente, não são os mesmos e é a natureza subjetiva da dor que distingue um do outro. A nocicepção descreve a resposta do sistema nervoso a um estímulo potencialmente prejudicial ao tecido ou “nocivo”, como lesão mecânica ou química e calor ou frio extremo. Inclui a detecção deste estímulo por receptores sensoriais periféricos especializados, ou “nociceptores” e transmissão para a medula espinhal, com subsequente retirada reflexa rápida do estímulo. No entanto, respostas comportamentais adicionais ou prolongadas a um estímulo nocivo podem ser interpretadas como uma modificação da resposta nociceptiva por meio da percepção da dor. A dor ou a experiência emocional de “sofrimento” associada a lesões não pode existir sem nocicepção. Uma compreensão das diferenças na terminologia é importante antes de considerar os mecanismos pelos quais a dor é sentida.

4. Mecanismos de dor

4.1 Mecanismos nociceptivos básicos

O estudo dos mecanismos associados à resposta à nocicepção e à percepção da dor em humanos é um desafio. Isso ocorre, pelo menos em parte, porque, ao contrário das funções de outras áreas do cérebro, como visão e fala, a dor não pode ser localizada em uma “região de dor” específica do cérebro que pode ser monitorada diretamente. Em vez disso, o processamento da dor parece ocorrer em vários níveis dentro do sistema nervoso (FITZGERALD, 2015), com diferentes áreas da medula espinhal, córtex cerebral e sistema límbico respondendo juntos para produzir a experiência sensorial e emocional que reconhecemos como dor ou sofrimento (VERRIOTIS *et al.*, 2016). Para a percepção da dor, essas redes somatossensoriais precisam estar presentes.

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na dor são transdução, transmissão e modulação (YAM *et al.*, 2018). A transdução, no sistema nervoso periférico, refere-se à detecção de um estímulo nocivo, que ativa as extremidades livres das fibras nervosas dos nociceptores na pele, músculos e outras áreas, e a conversão deste em potencial de ação. Esse potencial de ação é transmitido ao corno dorsal da medula espinhal ao longo dos neurônios aferentes. A modulação desse sinal ocorre por meio da ação de neurônios excitatórios e inibitórios e centros superiores, causando a regulação para cima ou para baixo.

As fibras nervosas sensoriais encontradas na pele, que transmitem sinais nociceptivos, são fibras A δ - finamente

mielinizadas e fibras C- não mielinizadas. Em contraste, as fibras A - e A β - espessamente mielinizadas carregam apenas informações sobre a propriocepção e o toque, respectivamente. As fibras A δ e as fibras C respondem a estímulos térmicos ou mecânicos e dão origem a uma explosão aguda de dor de curta duração. Estudos em adultos mostram que a resposta fisiológica gerada pela estimulação dessas fibras se correlaciona bem com a dor percebida, e retorna à linha de base em 100-120ms após o estímulo (CHAN; DALLAIRE, 1989). Os sinais nociceptivos viajam através do trato espinotalâmico da medula espinhal ao cérebro. Os sinais transmitidos ao tronco cerebral levam à ativação de vias descendentes que modulam a transmissão nociceptiva na medula espinhal. Essa via garante que os indivíduos sejam capazes de agir rapidamente para evitar ou se retirar quando confrontados com um estímulo nocivo. Dentro do cérebro, os sinais são transmitidos do tálamo para o cíngulo somatossensorial, os córtices insulares e a amígdala. É aqui, nesses níveis corticais superiores, que a dor e a intensidade da dor são percebidas e localizadas de forma consciente e subjetiva. Os reflexos e a apreciação consciente da dor parecem estar intimamente relacionados e cada um pode modificar o outro (MISCHKOWSKI *et al.*, 2018).

4.2 Percepção de dor em bebês

Em adultos capazes de se expressar e articular seus sentimentos, o padrão-ouro para avaliação da presença e intensidade da dor é o autorrelato. Em neonatos, bebês e crianças pequenas, essa habilidade ainda não foi desenvol-

vida, então a percepção da dor nesses grupos tem sido muito mal compreendida e as pesquisas até agora têm sido esparsas. As respostas comportamentais a estímulos nocivos foram extensivamente observadas e estudadas, embora amplamente consideradas como o meio mais útil de avaliar a dor e monitorar analgesia em bebês, são, no entanto, inespecíficas e subjetivas, o que as torna abertas a interpretações errôneas ou variabilidade na interpretação pelo avaliador (BOYLE *et al.*, 2006; BOYLE; BRADSHAW; BLAKE, 2018; MATHEW, 2003). Estudos que não mostraram nenhuma diferença nos escores comportamentais entre bebês prematuros com lesão cerebral parenquimatosa e aqueles com cérebros normais sugeriram que talvez o cérebro fosse menos importante no processamento inicial da dor do que o esperado, mas a atividade cerebral não foi medida nesses estudos (OBERLANDER *et al.*, 2002). Uma visão objetiva do processamento mais alto de informações sobre a dor no cérebro humano imaturo só foi possível nos últimos anos por meio do desenvolvimento de novas modalidades não invasivas de imagem e monitoramento e com maior confiança em seu uso e na interpretação dos achados (BENOIT *et al.*, 2017; THEWISSEN *et al.*, 2018). Essas técnicas agora podem ser usadas para medir a atividade cerebral em resposta a estímulos nocivos e permitir alguma compreensão de como os bebês pré-verbais muito jovens podem perceber a dor. A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) e a eletroencefalografia (EEG) são as técnicas mais comumente empregadas na pesquisa da dor em bebês

e agora estão produzindo evidências sobre os possíveis mecanismos de percepção da dor nesses indivíduos.

4.2.1 NIRS

O NIRS mede a atividade cerebral indiretamente, observando as mudanças na oxigenação do tecido cerebral, e trabalha com a suposição de que o aumento da oxigenação do tecido é um reflexo do aumento do fluxo sanguíneo associado ao aumento da atividade neural. Usado pela primeira vez em adultos, tem sido mais recentemente usado em bebês para investigar a atividade cerebral em resposta à nocicepção, oportunisticamente usando procedimentos invasivos clinicamente necessários, como punção no calcanhar ou punção venosa (SLATER, 2006; VERRIOTIS *et al.*, 2016). Esses estudos demonstraram respostas indicando que o processamento de informações de estímulos nocivos está ocorrendo em regiões corticais do cérebro infantil. Alterações hemodinâmicas específicas foram observadas em bebês nascidos a termo e prematuros submetidos a procedimentos de punção de calcanhar, com um aumento na concentração de hemoglobina total sendo observado no córtex somatossensorial contralateral, sugerindo que houve uma resposta local nesta área do cérebro (SLATER, 2006). Em contraste, estímulos táteis não nocivos não resultaram em tal resposta, sugerindo que, de fato, essas respostas estão provavelmente associadas à dor. A correlação entre as respostas corticais e os indicadores comportamentais observados, medidos por meio de um escore clínico de dor validado, fornecem evidências adicionais de que estão relacionados à noci-

cepção. No entanto, em alguns estudos, parece haver uma dissociação entre a atividade cerebral e as respostas comportamentais (JONES *et al.*, 2017; SLATER *et al.*, 2008, 2010c), o que no cenário clínico pode significar que as respostas à dor não são reconhecidas (SLATER *et al.*, 2008). Alterações no fluxo sanguíneo cerebral por outras razões também podem influenciar as medidas que usam NIRS.

4.2.2 EEG

O EEG registra informações sobre a atividade elétrica dentro do cérebro usando eletrodos localizados no couro cabeludo. Tem sido usado em adultos para investigar nocicepção e dor (BROMM; SCHAREIN, 1982). As respostas do EEG estão mais intimamente relacionadas ao tempo de um estímulo do que o NIRS, permitindo a sincronização. Em neonatos, Slater *et al.* usaram EEG para comparar as respostas à punção no calcanhar com um estímulo não nocivo (SLATER *et al.*, 2010a). Os potenciais evocados nas regiões centrais mudaram da linha de base com ambos os estímulos, mas foram diferentes entre eventos nocivos e não nocivos. O potencial relacionado ao evento evocado pela punção do calcanhar era um padrão de forma de onda característico, com duas fases consecutivas. O potencial precoce relacionado ao evento, ocorrendo em 100-400ms após a aplicação do estímulo, também foi visto na estimulação não nociva e representou a estimulação tátil. O potencial ligeiramente posterior, em 300-750ms, ocorreu apenas com o procedimento nocivo de rompimento da pele, e isso pode ser interpretado como uma resposta específica da nocicepção. Isso sugere

que, desde muito cedo, os bebês podem ter mecanismos para distinguir entre estímulos nociceptivos e não nociceptivos. Certamente é indicativo de atividade cortical, o que tem sido interpretado como evidência precoce de consciência (LAGERCRANTZ; CHANGEUX, 2010) e sugerido que este pode ser o mecanismo pelo qual a dor é percebida conscientemente (HARTLEY; SLATER, 2014). Essas respostas nociceptivas também diferem em amplitude, dependendo da pressão com a qual o estímulo é exercido (HARTLEY *et al.*, 2015). Uma limitação é que mudanças nos padrões de EEG relacionados à idade podem afetar a interpretação (MCKEEVER; JOHNSTON; DAVIDSON, 2012).

5. Os efeitos da prematuridade, idade e processo de envelhecimento

5.1 Desenvolvimento inicial de mecanismos de dor

O sistema nervoso e as vias nociceptivas se desenvolvem principalmente no início do desenvolvimento fetal, mas continuam a se desenvolver e a ser refinados por meses ou anos após o nascimento (FITZGERALD, 2005; WALCO *et al.*, 2016). Em vista do fato de que não é ético submeter bebês humanos à dor apenas para fins de pesquisa, muito do entendimento que adquirimos com relação ao desenvolvimento inicial dos mecanismos de dor veio do estudo de modelos animais, sendo os roedores mais comumente estudados. Os ratos nascem em um estágio em que seu cérebro é relativamente imaturo (ROMIJN; HOFMAN; GRAMSBERGEN, 1991). O período pós-natal inicial no rato cor-

responde a cerca de 24 semanas de gestação em um bebê humano, portanto, eles são particularmente úteis como um modelo de nascimento prematuro (FITZGERALD, 1991; VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2019). Os nervos periféricos estão instalados por volta das 24 semanas de gestação e as conexões com a medula espinhal e o tálamo também estão se formando neste estágio de desenvolvimento. Por volta de 29 semanas de gestação, as projeções neuronais se desenvolvem entre o tálamo e os centros superiores, indicando que as vias fundamentais estão instaladas neste estágio inicial do desenvolvimento (KLIMACH; COOKE, 1988).

5.2 Diferenças entre bebês e adultos

Os reflexos nociceptivos podem ser claramente discernidos em bebês prematuros e nascidos a termo e exibem abstinência de estímulos nocivos que os adultos consideram dolorosos (FABRIZI *et al.*, 2013). No entanto, as respostas reflexas nociceptivas espinhais em bebês são diferentes quando comparadas com as de adultos. A resposta em adultos é muito curta, conforme descrito anteriormente. A resposta de flexão do bebê a um único procedimento de punção do calcanhar dura muito mais tempo, com a atividade pós-estímulo durando de 2 a 4 segundos. Mesmo em bebês a termo, embora a resposta seja mais curta do que naqueles nascidos prematuros, é ainda mais longa do que em indivíduos mais velhos (CORNELISSEN *et al.*, 2013). Não apenas a resposta é mais longa, mas o reflexo de flexão também é exagerado e mal coordenado em filhotes de ratos recém-nascidos e bebês

humanos em comparação com adultos (CORNELISSEN *et al.*, 2013). Isso se torna mais refinado com o aumento da idade gestacional e pós-natal (HARTLEY *et al.*, 2015). As respostas faciais a estímulos nocivos também estão presentes desde muito cedo e representam uma resposta reflexa (CHAMBERS; MOGIL, 2015). Nesse estágio de desenvolvimento, eles podem não refletir o processamento cerebral da entrada nociva (REISSLAND; FRANCIS; MASON, 2013). A partir de estudos com ressonância magnética funcional (fMRI), sabemos que o neonato cerebral pré-termo tem conexões para o processamento da nocicepção a partir de cerca de 25 semanas de gestação, embora o desenvolvimento continue bem além disso (ARICHI *et al.*, 2010).

Em algum ponto, durante o processo de maturação, o equilíbrio entre a atividade reflexa espinhal e a atividade cortical muda, com o aumento do controle cortical sobre as respostas, levando à atenuação das respostas espinhais. Por idade equivalente a termo, o padrão de resposta se assemelha mais ao de um adulto. Durante esse período de transição, acredita-se que a maturação do cérebro permite o desenvolvimento da discriminação entre o toque e a nocicepção (FABRIZI *et al.*, 2011). Este período parece ser de cerca de 35 semanas de gestação. Respostas corticais vigorosas a estímulos nocivos em bebês, quando comparadas com adultos, parecem ser evocadas por um estímulo de intensidade muito menor, sugerindo que eles têm uma sensibilidade nociceptiva aumentada, o que se ajusta à observação de respostas reflexas espinhais exageradas (GOKSAN *et al.*, 2015).

A fMRI foi usada para estudar a diferença entre as respostas cerebrais de adultos e recém-nascidos a termo saudáveis a um estímulo nocivo semelhante. Os adultos foram solicitados a articular sua percepção da dor causada e os bebês foram observados para a retirada do membro afetado. O estímulo doloroso evocou atividade cortical em partes semelhantes do cérebro em adultos e crianças, exceto para áreas da amígdala e córtex orbitofrontal, que não mostraram atividade nos bebês (GOKSAN *et al.*, 2015). Essas áreas do cérebro são conhecidas por estarem associadas à interpretação emocional das experiências. Isso pode ser interpretado como evidência de que, embora bebês recém-nascidos saudáveis possam não ter a capacidade de interpretar a dor, ou “sentir” e vivenciar emoções associadas a essa dor da mesma forma que os adultos, eles processam estímulos dolorosos de maneira semelhante, e isso deve ser reconhecido e a dor tratada de forma adequada.

5.3 Percepção de dor e envelhecimento

Os neonatos são ingênuos à dor e, sem exposição prévia, não podem expressar sua percepção da dor no contexto dessa experiência anterior. Este também é o caso de crianças pré-verbais. No entanto, à medida que o cérebro cresce e se desenvolve durante a infância, também muda o ambiente em que o indivíduo amadurece. A exposição a estímulos nocivos aumentará e se tornará mais diversificada. A percepção da dor torna-se cada vez mais ligada ao meio cultural, social e emocional em que a criança vive, bem como às mudanças no corpo.

Mudanças maturacionais tornam a interpretação mais difícil ao comparar diferentes idades. O próprio processo de envelhecimento também altera a percepção da dor. Uma revisão sistemática das mudanças na sensibilidade à dor associada ao envelhecimento mostrou que crianças pequenas são mais sensíveis à dor (EL TUMI *et al.*, 2017). Entre crianças mais velhas e adolescentes, o aumento da idade foi associado a uma maior tolerância à dor e descobriu-se que quaisquer diferenças observadas entre meninos e meninas dependiam do tipo de estímulo. Em estudos sobre a percepção da dor em adultos, os resultados foram conflitantes, com alguns sugerindo menor sensibilidade na idade avançada e outros mais elevados. Os efeitos da idade no processamento da dor em indivíduos normais saudáveis são provavelmente complexos, mediados por muitos outros fatores e exposições, e ainda não foram totalmente elucidados (GIBSON; FARRELL, 2004). Na velhice, as alterações degenerativas no cérebro também podem resultar em alterações no córtex somatossensorial que podem ter efeitos profundos na percepção e experiência da dor. Foi sugerido que, assim como os neonatos, os idosos correm o risco de a dor ser pouco reconhecida e tratada (KEE *et al.*, 1998).

6. Efeitos da dor precoce a longo prazo

Os bebês que requerem cuidados intensivos neonatais são os mais frágeis e vulneráveis, e muitos tendem a nascer prematuros. Existem preocupações bem fundamentadas sobre o aumento do risco de resultados adversos de longo prazo nesses bebês, em termos de desen-

volvimento cognitivo e motor e resultados de saúde (FAWKE *et al.*, 2010; MOORE *et al.*, 2012). A IASP afirma que “cada indivíduo aprende a aplicação da palavra dor por meio de experiências relacionadas a lesões no início da vida” (MERSKEY; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994, p. 2). Durante o tratamento intensivo neonatal, esses bebês são submetidos a muitos procedimentos invasivos, muitas vezes para salvar suas vidas. Além disso, esses insultos chegam em um momento em que o cérebro em desenvolvimento é extremamente sensível a estímulos sensoriais, sendo os bebês prematuros mais sensíveis do que os nascidos a termo. Nos últimos anos, surgiram preocupações de que essa exposição repetida a estímulos dolorosos pode causar um impacto adverso no cérebro em desenvolvimento e levar a mudanças de longo prazo na percepção da dor mais tarde na vida. Estudos clínicos sugerem que este pode de fato ser o caso, pelo menos nos nascidos prematuros (VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015). Em estudos que compararam as respostas entre bebês nascidos prematuros e bebês controle nascidos a termo de mesma idade, os bebês prematuros mostraram respostas corticais aumentadas a estímulos nocivos (SLATER *et al.*, 2010b). No entanto, tanto os bebês prematuros quanto os nascidos a termo que experimentaram estímulos dolorosos associados à terapia intensiva neonatal têm respostas exageradas à dor na infância em comparação com aqueles que não experimentaram (PETERS *et al.*, 2005; WALKER *et al.*, 2009). Bebês que passaram por procedimentos cirúrgicos durante os primeiros

três meses de vida têm maior necessidade de analgesia em cirurgias subsequentes. Também parece haver uma relação direta entre o número de procedimentos que danificam o tecido no período neonatal e os resultados posteriores, incluindo crescimento e desenvolvimento (GRUNAU, 2013; VINALL *et al.*, 2012).

Quais são os mecanismos por trás dessas observações? Já discutimos o fato de que o cérebro continua a se desenvolver após o nascimento, mesmo em bebês nascidos a termo, e o cérebro neonatal mostra uma alta capacidade de plasticidade. Naqueles que tiveram lesão isquêmica perinatal ou acidente vascular cerebral, mesmo quando a imagem mostra dano óbvio, os resultados posteriores podem estar dentro dos limites da normalidade, indicando capacidade de um grau de reorganização da função cerebral (BALLANTYNE *et al.*, 2008). Os estudos em animais são novamente úteis para estudar isso. Os ratos, um bom modelo neonatal, amadurecem rapidamente, permitindo a avaliação da transição da infância para a idade adulta em um período de apenas algumas semanas. Também permitem a consideração de momentos de insultos, em termos de estágios críticos do desenvolvimento do cérebro (WALKER, 2013). As diferenças nas respostas em ratos adultos expostos a lesão da pata traseira nos primeiros 7 a 10 dias de vida foram comparadas com controles, não expostos desta forma. Esses estudos demonstraram que, logo após o momento da lesão, a sensibilidade à dor é aumentada na área onde ocorreu o insulto, fazendo com que lesões semelhantes subsequentes evoquem uma resposta maior e prolongada. Este efeito lo-

cal continua na idade adulta, embora haja uma redução concomitante na sensibilidade generalizada a estímulos nociceptivos (SCHWALLER; FITZGERALD, 2014). Esses efeitos não ocorrem se os eventos dolorosos ocorrerem após esse período crítico.

Processos inflamatórios em vísceras no início da vida também resultam em hipersensibilidade das regiões afetadas e tecidos próximos em modelos de roedores, e isso pode ocorrer com insultos em períodos posteriores de desenvolvimento (DEBERRY *et al.*, 2010). Isso sugere que diferentes tipos de lesão a diferentes grupos de tecidos podem induzir diferentes efeitos, por diferentes mecanismos. Estudos em cérebros de roedores também mostraram que tanto os procedimentos invasivos repetidos quanto a dor inflamatória estão associados ao aumento da morte celular e mudanças no desenvolvimento do cérebro neonatal (ANAND *et al.*, 2007; DÜHRSEN *et al.*, 2013). Esses estudos em animais são particularmente importantes, pois, para bebês humanos, a miríade de experiências que acompanham a exposição à terapia intensiva neonatal torna a interpretação dos dados mais difícil. A observação de que as respostas posteriores à dor em crianças e adultos previamente expostos à terapia intensiva neonatal são diferentes, dá suporte à hipótese de que isso está relacionado diretamente às exposições à dor e, embora os mecanismos exatos permaneçam obscuros, estes podem envolver mudanças na regulação de circuitos nociceptivos neuronais espinhais (BACCEI, 2016).

Esses achados também têm implicações para o manejo da dor neonatal e tar-

dia, e é necessário identificar se o uso criterioso de diferentes métodos de analgesia e anestesia pode modular alguns desses efeitos (MCCARTHY; COLVIN, 2018). Com o aumento da sobrevivência em longo prazo de bebês prematuros extremos, estudos de acompanhamento clínico estão confirmando os efeitos funcionais no resultado do neurodesenvolvimento. Um estudo recente em adultos jovens recrutados no nascimento para o estudo de coorte de parto prematuro extremo EPICure, no Reino Unido, mostrou, através do autorrelato, que havia diferenças mensuráveis na avaliação formal da dor e da função somatossensorial entre aqueles que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos neonatais e aqueles que não foram (WALKER *et al.*, 2018). Indivíduos extremamente prematuros que foram expostos à cirurgia neonatal foram mais propensos a relatar dor no momento da avaliação e pontuaram mais nas pontuações que medem a intensidade da dor e a catastrofização da dor. Também houve diferenças de sexo na sensibilidade térmica, com as maiores diferenças observadas no grupo exposto à cirurgia no início da vida. A ressonância magnética do cérebro (MRI) na mesma coorte mostrou uma associação entre o volume da amígdala e alterações na sensibilidade. Outros estudos clínicos e de imagem aos 3 anos de idade mostraram diferenças no desenvolvimento estrutural e metabólico do tálamo, bem como nos desfechos cognitivos e motores associados à dor no período neonatal (DUERDEN *et al.*, 2018).

7. Considerações finais

Os mecanismos pelos quais os bebês processam e percebem a dor são complexos e permanecem incompletamente compreendidos. As tecnologias novas e emergentes mostram uma grande promessa em termos de fornecer meios para monitorar a dor e fornecer o tratamento adequado da dor, por meio de uma maior compreensão desses mecanismos. Agora reconhecemos que os bebês não são simplesmente “pequenos adultos”. Não se comportam da mesma forma que os adultos, não percebem a dor da mesma forma e é claro, sem sombra de dúvida, que mesmo os bebês prematuros são capazes de processar informações de estímulos nocivos e responder a elas. No entanto, ainda há muito a ser descoberto. Embora estudos recentes tenham começado a desvendar os mecanismos pelos quais as experiências iniciais de dor afetam a percepção posterior dela e o desenvolvimento, pesquisas em andamento são cruciais para avançar e otimizar ainda mais essa importante área do cuidado neonatal.

Referências

- ANAND, K. J. S. *et al.* Studies on the Hormonal Regulation of Fuel Metabolism in the Human Newborn Infant Undergoing Anaesthesia and Surgery. *Hormone Research*, v. 22, n. 1-2, p. 115-128, 1985a.
- ANAND, K. J. S. *et al.* Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *Journal of Pediatric Surgery*, v. 20, n. 1, p. 41-48, fev. 1985b.

- ANAND, K. J. S. *et al.* Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatric Research*, v. 62, n. 3, p. 283–290, set. 2007.
- ANAND, K. J. S.; HICKEY, P. R. Pain and Its Effects in the Human Neonate and Fetus. *New England Journal of Medicine*, v. 317, n. 21, p. 1321–1329, 19 nov. 1987.
- ARICHI, T. *et al.* Somatosensory cortical activation identified by functional MRI in preterm and term infants. *NeuroImage*, v. 49, n. 3, p. 2063–2071, 1 fev. 2010.
- BACCEI, M. Rewiring of Developing Spinal Nociceptive Circuits by Neonatal Injury and Its Implications for Pediatric Chronic Pain. *Children*, v. 3, n. 3, p. 16, 20 set. 2016.
- BALLANTYNE, A. O. *et al.* Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 131, n. Pt 11, p. 2975–2985, nov. 2008.
- BENOIT, B. *et al.* Neurophysiological assessment of acute pain in infants: a scoping review of research methods. *Acta Paediatrica*, v. 106, n. 7, p. 1053–1066, jul. 2017.
- BOYLE, E. M. *et al.* Assessment of persistent pain or distress and adequacy of analgesia in preterm ventilated infants. *Pain*, v. 124, n. 1, p. 87–91, set. 2006.
- BOYLE, E. M.; BRADSHAW, J.; BLAKE, K. I. Persistent pain in neonates: challenges in assessment without the aid of a clinical tool. *Acta Paediatrica*, v. 107, n. 1, p. 63–67, jan. 2018.
- BROMM, B.; SCHAREIN, E. Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 53, n. 1, p. 94–103, jan. 1982.
- CHAMBERS, C. T.; MOGIL, J. S. Ontogeny and phylogeny of facial expression of pain. *Pain*, v. 156, n. 5, p. 798–799, maio 2015.
- CHAN, C. W. Y.; DALLAIRE, M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Research*, v. 479, n. 1, p. 145–150, fev. 1989.
- CORNELISSEN, L. *et al.* Postnatal temporal, spatial and modality tuning of nociceptive cutaneous flexion reflexes in human infants. *PloS One*, v. 8, n. 10, p. e76470, 2013.
- DEBERRY, J. *et al.* Neonatal bladder inflammation produces functional changes and alters neuropeptide content in bladders of adult female rats. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, v. 11, n. 3, p. 247–255, mar. 2010.
- DUERDEN, E. G. *et al.* Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, v. 38, n. 4, p. 878–886, 24 jan. 2018.
- DÜHRSEN, L. *et al.* Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain. *Neonatology*, v. 103, n. 1, p. 35–43, 2013.
- EL TUMI, H. *et al.* Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain (London, England)*, v. 21, n. 6, p. 955–964, jul. 2017.
- FABRIZI, L. *et al.* A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current biology: CB*, v. 21, n. 18, p. 1552–1558, 27 set. 2011.

- FABRIZI, L. *et al.* Cortical activity evoked by an acute painful tissue-damaging stimulus in healthy adult volunteers. *Journal of Neurophysiology*, v. 109, n. 9, p. 2393–2403, maio 2013.
- FAWKE, J. *et al.* Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 182, n. 2, p. 237–245, 15 jul. 2010.
- FITZGERALD, M. Development of pain mechanisms. *British Medical Bulletin*, v. 47, n. 3, p. 667–675, jul. 1991.
- FITZGERALD, M. The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 7, p. 507–520, jul. 2005.
- FITZGERALD, M. What do we really know about newborn infant pain? Newborn infant pain. *Experimental Physiology*, v. 100, n. 12, p. 1451–1457, 1 dez. 2015.
- GIBSON, S. J.; FARRELL, M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *The Clinical Journal of Pain*, v. 20, n. 4, p. 227–239, ago. 2004.
- GOKSAN, S. *et al.* Correction: fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *eLife*, v. 4, 28 maio 2015.
- GRUNAU, R. E. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Medical Journal*, v. 4, n. 4, p. e0025, 2013.
- HARTLEY, C. *et al.* The relationship between nociceptive brain activity, spinal reflex withdrawal and behaviour in newborn infants. *Scientific Reports*, v. 5, p. 12519, 31 jul. 2015.
- HARTLEY, C.; SLATER, R. Neurophysiological measures of nociceptive brain activity in the newborn infant—the next steps. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), v. 103, n. 3, p. 238–242, mar. 2014.
- JONES, L. *et al.* Nociceptive Cortical Activity Is Dissociated from Nociceptive Behavior in Newborn Human Infants under Stress. *Current Biology*, v. 27, n. 24, p. 3846–3851.e3, dez. 2017.
- KEE, W. G. *et al.* Age as a factor in admission to chronic pain rehabilitation. *The Clinical Journal of Pain*, v. 14, n. 2, p. 121–128, jun. 1998.
- KLIMACH, V. J.; COOKE, R. W. Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 30, n. 2, p. 208–214, abr. 1988.
- LAGERCRANTZ, H.; CHANGEUX, J.-P. Basic consciousness of the newborn. *Seminars in Perinatology*, v. 34, n. 3, p. 201–206, jun. 2010.
- MATHEW, P. J. Assessment and management of pain in infants. *Postgraduate Medical Journal*, v. 79, n. 934, p. 438–443, 1 ago. 2003.
- MCCARTHY, K. F.; COLVIN, L. A. Back to the future: lifelong changes in pain processing in “ageing of prematurity”. *British Journal of Anaesthesia*, v. 121, n. 3, p. 529–531, set. 2018.
- MCKEEVER, S.; JOHNSTON, L.; DAVIDSON, A. A review of the utility of EEG depth of anaesthesia monitors in the paediatric intensive care environment. *Intensive & Critical Care Nursing*, v. 28, n. 5, p. 294–303, out. 2012.
- MERSKEY, H.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (eds.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2. ed. Seattle: IASP Press, p. 1-8, 1994.
- MISCHKOWSKI, D. *et al.* Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat

- on autonomic responses. *Pain*, v. 159, n. 4, p. 699–711, abr. 2018.
- MOORE, T. *et al.* Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 345, p. e7961, 4 dez. 2012.
- OBERLANDER, T. F. *et al.* Does Parenchymal Brain Injury Affect Biobehavioral Pain Responses in Very Low Birth Weight Infants at 32 Weeks' Postconceptional Age? *Pediatrics*, v. 110, n. 3, p. 570–576, 1 set. 2002.
- PETERS, J. W. B. *et al.* Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain*, v. 114, n. 3, p. 444–454, abr. 2005.
- REISSLAND, N.; FRANCIS, B.; MASON, J. Can healthy fetuses show facial expressions of “pain” or “distress”? *PLoS One*, v. 8, n. 6, p. e65530, 2013.
- RODKEY, E. N.; PILLAI RIDDELL, R. The Infancy of Infant Pain Research: The Experimental Origins of Infant Pain Denial. *The Journal of Pain*, v. 14, n. 4, p. 338–350, abr. 2013.
- ROMIJN, H. J.; HOFMAN, M. A.; GRAMSBERGEN, A. At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby? *Early Human Development*, v. 26, n. 1, p. 61–67, jul. 1991.
- SCHWALLER, F.; FITZGERALD, M. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *European Journal of Neuroscience*, v. 39, n. 3, p. 344–352, fev. 2014.
- SLATER, R. Cortical Pain Responses in Human Infants. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 14, p. 3662–3666, 5 abr. 2006.
- SLATER, R. *et al.* How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS medicine*, v. 5, n. 6, p. e129, 24 jun. 2008.
- SLATER, R. *et al.* Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *European Journal of Pain (London, England)*, v. 14, n. 3, p. 321–326, mar. 2010a.
- SLATER, R. *et al.* Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, v. 52, n. 2, p. 583–589, 15 ago. 2010b.
- SLATER, R. *et al.* Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, v. 376, n. 9748, p. 1225–1232, 9 out. 2010c.
- THEWISSEN, L. *et al.* Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring. *Frontiers in Pediatrics*, v. 6, p. 117, 2018.
- UNRUH, A. M. Voices from the past: ancient views of pain in childhood. *The Clinical Journal of Pain*, v. 8, n. 3, p. 247–254, set. 1992.
- VALERI, B. O.; HOLSTI, L.; LINHARES, M. B. M. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, v. 31, n. 4, p. 355–362, abr. 2015.
- VAN DEN HOOGEN, N. J. *et al.* Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 24, n. 4, p. 101012, ago. 2019.
- VERRIOTIS, M. *et al.* The development of the nociceptive brain. *Neuroscience*, v. 338, p. 207–219, dez. 2016.
- VINALL, J. *et al.* Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*, v. 153, n. 7, p. 1374–1381, jul. 2012.
- WALCO, G. A. *et al.* Applying a Lifespan Developmental Perspective to Chronic Pain:

Pediatrics to Geriatrics. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, v. 17, n. 9 Suppl, p. T108-117, set. 2016.

WALKER, S. M. *et al.* Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*, v. 141, n. 1-2, p. 79-87, jan. 2009.

WALKER, S. M. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clinics in Perinatology*, v. 40, n. 3, p. 471-491, set. 2013.

WALKER, S. M. *et al.* Somatosensory function and pain in extremely preterm young adults from the UK EPICure cohort: sex-dependent differences and impact of neonatal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, v. 121, n. 3, p. 623-635, set. 2018.

YAM, M. *et al.* General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 8, p. 2164, 24 jul. 2018.

SEÇÃO 2

IMPACTO DA EXPERIÊNCIA DOLOROSA EM CURTO E LONGO PRAZO

CAPÍTULO 5

O IMPACTO DO ESTRESSE NO NEURODESENVOLVIMENTO

Andrea Amaro Quesada¹ e Rosana Maria Tristão²

1 Instituto de Psicologia, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brasil

2 Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina e Hospital Universitário, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

Estresse, convivo com você, desde o útero. Você modificou a minha expressão gênica, reduzindo o número de receptores de glicocorticoides em meu hipocampo, aumentando a responsividade ao estresse, a susceptibilidade a psicopatologias e a sensibilidade à dor.

E, agora, como reverter isso? Há possibilidades?

Maria (nome fictício), hoje com 19 anos de idade, nasceu prematura com 30 semanas de gestação, ficando internada por 2 meses na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Foi exposta a barulhos e luz intensos e a inúmeros procedimentos dolorosos. Além disso, sua mãe não pôde ficar o tempo todo com ela na UTIN. Infelizmente, não foi exposta ao Método Canguru, uma prática realizada com a mãe-bebê, a qual consiste em colocá-lo na posição vertical, no contato pele a pele, sobre o lado esquerdo do corpo materno, próximo ao coração. No Método Canguru, o bebê é sustentado por uma faixa circundante ao corpo da mãe. A posição vertical evita o refluxo gastroesofágico e a broncoaspiração. O escutar das batidas do coração materno, o contato pele a pele e o toque reduzem o estresse, mantêm a temperatura e oxigenação mais estáveis, com menos episódios de apneia e bradicardia (PARSA *et al.*, 2018). Além disso, fortalecem o vínculo mãe-bebê, deixando as mães mais calmas, e fazendo com que a amamentação seja iniciada

precocemente. Conseqüentemente, ocorre uma redução do período de hospitalização, da morbimortalidade, do abandono dos lactentes, além de estimular a confiança das mães nos cuidados com seus filhos (CHAN *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018). Contudo, isso não foi propiciado para Maria e sua família, que vivenciaram momentos de muitas incertezas e inseguranças. Maria sobreviveria ou não? Sua mãe conseguiria cuidar desse bebê tão vulnerável?

Maria, uma guerreira, sobreviveu, mas a sua vida tem sido marcada por muita reatividade ao estresse, dificuldades de aprendizagem e ansiedade exacerbada. Analisando o caso real acima, pode-se afirmar que o estresse vivenciado na UTIN tem relação com as dificuldades apresentadas ao longo da vida de Maria?

Para responder a essa pergunta, é preciso, primeiramente, compreender o que é o estresse e sua neurobiologia. Diante disso, convidamos você a uma pequena viagem sobre os conhecimentos do estresse. Vamos lá, nossa primeira parada será na Conceituação. O termo “estresse”, oriundo da engenharia, refere-se a um conjunto de forças que podem deformar materiais. Hans Selye, pioneiro no estudo do estresse, definiu esse termo como “uma resposta inespecífica do corpo a qualquer demanda” (SELYE, 1936, 1975, 1976, tradução nossa). Contudo, a definição de estresse foi passando por atualizações, e hoje tem um cunho também cognitivo. Esse termo tem sido bastante utilizado e estudado nas ciências da saúde. De acordo com Goldstein e McEwen (2002), o estresse ocorre quando um indivíduo interpreta determinado estímulo ou evento como uma ameaça a sua homeostase. Nesse sentido, um evento es-

tressante para uma determinada pessoa, pode não ser para outra. Enquanto, por exemplo, sobrecarga de trabalho estressa um indivíduo, outro pode interpretá-la como um desafio. Essa interpretação irá depender da genética, dos recursos disponíveis, experiências, história de vida e resiliência de cada um (LUPIEN *et al.*, 2006). Acrescento, ainda, que dependerá da epigenética, ou seja, de como o ambiente, nossos comportamentos e os de nossos antepassados afetam a expressão de nossos genes.

Muitas pessoas veem o estresse apenas como algo negativo e gatilho para doenças e psicopatologias. Será que isso é verídico, o estresse só traz prejuízos ao ser humano? O artigo *Stress and Cognition: are corticosteroids good or bad guys?* (DE KLOET; OITZL; JOËLS; 1999) mostra que não. O estresse é fundamental para a sobrevivência ao preparar os indivíduos para luta ou fuga frente à ameaça. Portanto, o estresse tem um valor adaptativo e protetor (DE KLOET; JOËLS; HOLSBOER, 2005; DE QUERVAIN; SCHWABE; ROOZENDAAL, 2017). Contudo, tanto o estresse agudo como o crônico podem acarretar prejuízos biopsicossociais ao longo da vida (LUPIEN *et al.*, 2009). Agora, de posse da definição e da retirada do mito de que o estresse é algo sempre negativo, discutamos sobre a neurobiologia do estresse. Assim, você terá mais subsídios para a compreensão do impacto do estresse no neurodesenvolvimento.

1. Neurobiologia do estresse: eixo HHA e SNS

Nesse tópico, entenderemos como Maria reagiria a uma punção venosa e a outros procedimentos dolorosos. Em resposta a tais estímulos, são ativados dois

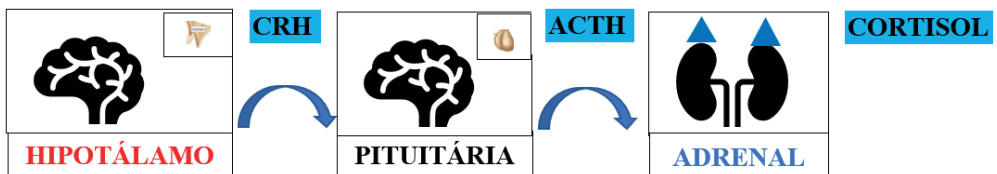
sistemas principais: (i) sistema nervoso simpático (SNS), culminando na liberação de norepinefrina e epinefrina; (ii) eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), resultando na produção de cortisol. A ativação do SNS é uma resposta mais rápida do nosso organismo, enquanto a do eixo HHA é uma resposta mais lenta (DE KLOET, 2003).

Como ilustrado na Figura 1, após a interpretação da punção venosa e/ou procedimentos como um estímulo estressor, o hipotálamo, estrutura responsável pela homeostase, libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o qual, por sua vez, estimula a pituitária ou hipófise, culminando na liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, na corrente sanguínea, estimula a glândula adrenal, também conhecida como suprarrenal, a produzir cortisol (McEWEN, 2000). A suprarrenal, como o próprio nome já diz, está localizada sobre os rins. Você já deve ter ouvido falar nesse hormônio (cortisol), o qual têm ganhado cada vez mais foco nos estudos das doenças e psicopatologias. Já deve ter escutado sobre alguns de seus efeitos deletérios como atrofia do hipocampo, diabetes, transtornos do sono e relação com psicopatolo-

gias. Então, por que produzimos esse hormônio tão maléfico?

Como mencionado anteriormente, o cortisol não é um *bad guy* (DE KLOET *et al.*, 1999). É ele quem, juntamente com a epinefrina, prepara o indivíduo para a reposta de luta ou fuga (do inglês, *fight or flight response*). Juntamente com o *glucagon*, liberado pelo pâncreas, aumenta a concentração de açúcar no sangue. Além disso, é fundamental, quando em quantidades adequadas, para o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo inflamações. Não é à toa que os corticosteroides (fórmula exógena análoga ao cortisol) são indicados para o tratamento de doenças autoimunes. O problema é que, diferentemente das zebras, ficamos alimentando o funcionamento do nosso eixo HHA (e isso sim faz mal) ao remoeremos o que aconteceu conosco, ao não nos colocarmos no lugar do outro e simplesmente julgá-lo, ao criarmos situações de ansiedade e ao anteciparmos o futuro, imaginando que coisas ruins irão acontecer. Aproveitamos, nessa parte, para lhe indicar um livro de leitura fácil, interativo e divertido *Por que as Zebras não têm úlceras* (SAPOLSKY, 2007).

Figura 1: Resumo esquemático do funcionamento do Eixo HHA.



Fonte: Elaboração própria

Nota: CRH: hormônio liberador de corticotropina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

E, não para por aí. Retomando o caso de Maria, além da produção de adrenalina, uma resposta do SNS à punção venosa, da liberação do cortisol, uma resposta do eixo HHA a esse estímulo doloroso, houve também a produção de endorfinas, analgésico natural de nosso corpo, aliviando sua percepção de dor. E, não podemos nos esquecer da vasopressina, antidiurético, a qual também está envolvida com a redução de dor, além de ter um papel importante na resposta cardiovascular ao estresse (SAPOLSKY, 2007).

2. Estresse: um risco para o desenvolvimento biopsicossocial

Assim como o estresse é benéfico e fundamental para a sobrevivência, nos preparando para o sistema de luta e fuga e para as situações ameaçadoras, ele, juntamente com seus hormônios, pode ter consequências devastadoras tanto a nível biológico, quanto psicológico e social.

Estudos em animais e em humanos têm revelado que o estresse é um fator de risco para o desenvolvimento cerebral, causando prejuízos, principalmente à cognição e à regulação das emoções (MCEWEN, 2006). A exposição a traumas na infância está relacionada a alterações neurodesenvolvimentais, afetando o recrutamento do giro cingulado, principalmente da região rostral, levando a reduzido controle inibitório (ZHAI *et al.*, 2019). Ademais, elevados níveis de estresse na gestação estão associados ao aumento do volume da amígdala (BUSS *et al.*, 2012) e redução da substância cinzenta em crianças (BUSS *et al.*, 2010). Redução do volume do córtex

pré-frontal, redução da matéria branca nessa área e redução do hipocampo também têm sido observadas em indivíduos expostos a estresse nos primeiros anos de vida (MCCRORY; DE BRITO; VIDING, 2012; VAN DEN BERGH; DAHNKE; MENNES, 2018).

Tais alterações biológicas podem ser acompanhadas de prejuízos cognitivos e emocionais. Hambrick, Brauner e Perry (2019) observaram uma relação positiva entre estresse durante a infância (4 anos e 11 meses) e déficits cognitivos. Nesse estudo, foram estudadas as experiências de estresse severo em quatro momentos diferentes: período perinatal (0 a 2 meses), infância de 2 meses a 1 ano, infância de 13 meses a 4 anos e infância de 4 anos a 11 anos. Os autores também observaram que o estresse ocorrido nos dois primeiros anos de vida, especialmente a negligência, está associado a prejuízos na integração sensorial e na habilidade de gerenciar sentimentos, cognição e comportamento, algo que denominamos de autorregulação. Portanto, parece haver uma ligação entre o período do desenvolvimento em que o estresse é vivenciado e a severidade de seus prejuízos.

Crianças prematuras também são vítimas dos efeitos negativos do estresse e de seus hormônios. A maioria dos indivíduos nascidos prematuros são expostos a um contexto estressante seja durante a gestação ou no período peri- ou pós-natal. A prematuridade está associada a inúmeras causas como hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes, infecções, alterações uterinas e cervicais (MCEL RATH *et al.*, 2008), inclusive ao estresse (LATENDRESSE; RUIZ,

2011). De acordo com Latendresse e Ruiz (2011), a ativação crônica do eixo HHA e do SNS, seja por estressores físicos ou psicossociais, podem, por sua vez, levar a uma sequência prematura de alterações fisiológicas tais como produção elevada de CRH na placenta ou uma estimulação adrenal do feto, culminando no nascimento pré-termo. Corroborando com isso, Merlinger-Gruchala e Kapiszewska (2019) constataram que baixo suporte do parceiro durante a gestação aumenta o risco de parto prematuro, principalmente em mulheres que já tem filhos.

Além do possível estresse durante a gestação, bebês nascidos prematuros são expostos durante sua permanência na UTIN a inúmeros procedimentos invasivos e dolorosos como punção venosa, intubação traqueal e nasogástrica, ventilação mecânica, bem como a barulhos e luzes intensas (PRESTES *et al.*, 2016). Lembrem-se do exemplo de Maria, mencionado no início do capítulo? O vínculo mãe-bebê também é prejudicado nesse contexto, considerando que, devido aos procedimentos invasivos, os bebês têm menos contato com suas genitoras, além de ser difícil para elas lidarem com um bebê tão diferente do imaginado. A experiência de ter um bebê prematuro não é estressante só pelo trauma, pelo possível risco à vida de ambos, mãe e bebê, mas também por toda a dificuldade de tornar-se mãe dentro de um contexto institucional, a UTIN, com todas as suas restrições (SPINELLI *et al.*, 2016). Em consonância com isso, muitas mães apresentam sintomas de transtorno de estresse pós-traumático e depressão, dis-

tanciando-as de seus filhos (FORCADA-GUEX *et al.*, 2011, ZERACK *et al.*, 2015).

Pode-se perguntar então quais as consequências disso para esses indivíduos ao longo da vida? Vamos retomar o caso de Maria. Sua vida foi marcada por alta responsividade ao estresse, dificuldades de aprendizagem e ansiedade exacerbada. Parte dessas dificuldades pode estar relacionada à desregulação do funcionamento do eixo HHA, devido à prematuridade e seu contexto estressante. Suportando tal inferência, em 2014, foi observada alta responsividade a um teste que avalia o estresse psicossocial (*The Trier Social Stress Test for Children -TSST-C*) e elevados problemas emocionais em crianças nascidas prematuras, principalmente nas do sexo feminino. Ademais, observou-se baixo desempenho na recuperação das informações aprendidas quando comparadas a crianças a termo (QUESADA *et al.*, 2014).

Mas o que é o TSST-C? O TSST-C é um teste utilizado internacionalmente para eliciar estresse e consiste na apresentação de uma estória para um comitê composto por duas a três pessoas, as quais se comportam de maneira neutra ao ouvir a narrativa apresentada pelo participante. Além disso, engloba a realização de subtrações sucessivas até que um erro seja cometido (758 - 7, 751 - 7, 746 - 7, 739 - 7...). Em caso de erro, é solicitado ao participante retomar os cálculos desde o início (BUSKE-KIRSCHBAUM *et al.*, 1997). Tal teste funciona, como mencionado anteriormente, como um estressor psicossocial, culminando na liberação de cortisol e adrenalina.

Quanto às dificuldades de aprendizagem apresentadas por Maria, outro estudo realizado por nós (QUESADA *et al.*, 2012) complementa os achados antes mencionados. Em uma versão computadorizada do teste de memória, composta por 15 quinze pares de figuras de animais (SCHWABE; BOEHRINGER; WOLF, 2009), observou-se que crianças de 8 a 10 anos submetidas ao TSST-C cometeram mais erros ao tentar lembrar as localizações dos pares de figuras, as quais foram aprendidas em fase anterior da pesquisa, quando comparadas aos resultados do grupo controle. Vale ressaltar que no jogo de memória criado por nosso grupo de pesquisa, a criança só poderia ir para a próxima jogada após encontrar o par da figura correspondente. Em outras palavras, o estresse e seus hormônios prejudicaram em crianças típicas e a termo, o desempenho em tarefas dependentes do hipocampo, como a recuperação das informações aprendidas. Imagine as consequências em indivíduos expostos ao estresse na gestação e/ou nos primeiros anos de vida, quando ainda são seres imaturos, em pleno desenvolvimento, como foi o caso de Maria. Mais uma vez se pergunta: mas a enzima 11- β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2) não é uma barreira que protege o feto de elevados níveis de cortisol materno, transformando-o em uma forma inativa, a corticosterona? A resposta é sim, a 11 β -HSD2 tem esse papel, mas, sua atividade pode ser inibida por elevados níveis de estresse (KAJANTIE *et al.*, 2003; O'DONNELL *et al.*, 2012).

Integrando tais achados, pode-se afirmar que o estresse e seus hormônios podem ter efeitos negativos na memória,

no comportamento e nas emoções, principalmente se for experienciado precocemente, como no caso do estresse pré-natal, na permanência na UTIN, e em casos de maus-tratos. Mas, o mais preocupante, é que tais efeitos podem ser duradouros, como no estudo em que encontramos desregulação do funcionamento do eixo HHA em indivíduos de 6 a 12 anos de idade, os quais nasceram prematuros (QUESADA *et al.*, 2014).

Essa desregulação do funcionamento do eixo HHA aumenta a susceptibilidade do desenvolvimento de doenças, transtornos e psicopatologias (WILKINSON; GOODYER, 2011). Não é coincidência que indivíduos nascidos prematuramente sejam mais susceptíveis ao desenvolvimento de depressão, transtorno de estresse pós-traumático (BABENKO; KOVALCHUCK; METZ, 2015) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (GASPARDO *et al.*, 2018). Não é coincidência que Maria sofre até hoje com uma ansiedade exacerbada. Existem também evidências da relação entre maus-tratos na infância e psicopatias na fase adulta. Aliás, exames de neuroimagem têm revelado reduzida ativação orbitofrontal e da área pré-frontal em assassinos que sofreram maus-tratos na infância (RAINE, 2015). Em suma, experiências de estresse pré-natal e nos primeiros anos de vida podem contribuir para o desenvolvimento de um fenótipo mais vulnerável. Mas, como isso acontece? Que mecanismos poderiam explicar esses efeitos duradouros? Em busca dessas respostas, os convindo para a nossa próxima parada: os mecanismos epigenéticos. Mas, antes vamos entender um pouco mais sobre a relação entre estresse nos primeiros anos de vida,

imunidade e dor crônica na infância e fase adulta.

3. Estresse nos primeiros anos de vida: um risco para o sistema imunológico e dor crônica

Há evidências de que a exposição a fatores estressantes nos primeiros anos de vida é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica ao longo da vida (BURKE *et al.*, 2017). Sabe-se, também, que o estresse e seus hormônios inibem a função imunológica, afetando a produção de novos anticorpos e a comunicação entre os linfócitos (SALPOSKY, 2007). Até então, isso tem sido bem documentado na literatura. A grande novidade é que, recentemente, Moirasgenti *et al.* (2019) descobriram que o estresse psicológico pode reduzir os benefícios do aleitamento materno no sistema imunológico da prole. Em mães estressadas encontrou-se, no leite, uma menor concentração de imunoglobulina A (sIgA), importantíssima para a defesa imunológica dos recém-nascidos. Agora sim, podemos ir para nossa próxima parada: os mecanismos epigenéticos.

4. Mecanismos epigenéticos: possíveis explicações para os efeitos do estresse precoce ao longo da vida

A epigenética tem mostrado como as experiências regulam a expressão gênica, silenciando ou ativando genes, sem alterar a sequência do DNA (DEANS; MAGGERT, 2015). Ela tem ampliado a compreensão das consequências negativas do abuso sexual, negligência, ambientes hostis, adversidades, prematuridade, ou seja, de diferentes

fatores estressantes sobre o desenvolvimento biopsicossocial. Nos tópicos anteriores, foram ilustradas alterações como: (i) redução do volume de regiões importantes para o vínculo como o córtex orbitofrontal ou para as funções executivas como o córtex pré-frontal; (ii) atrofia do hipocampo, acarretando dificuldades mnemônicas; (iii) desregulação do eixo HHA, aumentando a susceptibilidade à depressão, violência e outras psicopatologias; (iv) alteração da atividade do giro do cíngulo, causando prejuízos no processo de autorregulação. Em outras palavras, verificou-se a relação entre o estresse na gestação e nos primeiros anos de vida e o desenvolvimento de um fenótipo mais vulnerável, mais susceptível ao desenvolvimento de psicopatologias. No presente tópico, será ampliado o entendimento de como isso ocorre e quais os mecanismos epigenéticos envolvidos nesse processo.

Michael Meaney, um dos principais pesquisadores na área de epigenética, juntamente com seus colegas, dentre eles o psiquiatra Dr. Turecki da *Douglas Mental Health University Institute*, realizaram estudos cujos resultados ilustram muito bem os efeitos deletérios do estresse na infância ao longo da vida. Eles avaliaram amostras encefálicas, oriundas do Banco de Cérebro em Quebec (*Quebec Suicide Brain Bank*), de pessoas que cometeram suicídio. Destas, parte tinha sofrido abuso na infância e parte não. Examinaram, em hipocampus *post-mortem*, um receptor específico de glicocorticoide, conhecido como NR3C1 (MCGOWAN *et al.*, 2009). O NR3C1 é um codificador de receptores glicocorticoides, responsável dentre ou-

tros aspectos, pela regulação da atividade da enzima 11 β -HSD2, a qual transforma cortisol em cortisona (LESTER *et al.*, 2015). Tais resultados foram comparados aos obtidos de pessoas falecidas em virtude de outras causas como acidentes (grupo controle). Os resultados foram impressionantes: o número de NR3C1 das amostras hipocâmpais de indivíduos vítimas de acidente (controle) foi semelhante ao das amostras de pessoas que tinham cometido suicídio. Contudo, o grupo de indivíduos que tinham cometido suicídio e, aliado a isso, tinham sofrido abuso na infância, apresentou menos receptores NR3C1. Analisando o nível de metilação no DNA, constatou-se um maior grau no grupo suicídio + abuso na infância, uma possível explicação para a menor quantidade de receptores. E, quanto menos receptores, mais dificuldade em lidar com estresse (MCGOWAN *et al.*, 2009). Tais achados revelam que o abuso na infância pode ter silenciado a produção de NR3C1, e alterado a forma como esses indivíduos respondem ao estresse ao longo da vida.

O impacto do estresse não se restringe às mudanças na quantidade de receptores de glicocorticoides, mas envolve também receptores de ocitocina (hormônio do amor, do vínculo) e genes relacionados ao fator neurotrófico do cérebro [do inglês, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)], apesar de, no caso do BDNF, os resultados serem contrastantes (BABENKO; KOVALCHUK; METZ, 2015; UNTERNAEHRER *et al.*, 2012).

A ocitocina, sintetizada pelo hipotálamo e liberada pela pituitária, tem papel fundamental na contração uterina, socialização, apego e aleitamento.

Essas funções já estão bem documentadas na literatura. Contudo, pesquisas recentes têm revelado que a ocitocina atua em várias áreas cerebrais, inclusive na maturação neocortical. Existem também evidências de que a ocitocina ajuda no alívio da dor e na recuperação de situações estressantes (MITRE *et al.*, 2018). Trata-se, portanto, de um hormônio fundamental para a adaptação, sobrevivência e perpetuação da espécie. Segundo Ito, Shima e Yoshioka (2019), a ocitocina, juntamente com o eixo HHA, está envolvida com o comportamento emocional, leitura e memória social. Sabendo agora sobre as funções da ocitocina, é possível imaginar os efeitos devastadores do estresse nesse sistema. Tanto em estudos em animais quanto em humanos, o reduzido vínculo mãe-prole está associado à alta metilação dos genes regulatórios na produção de receptores de ocitocina (OXTR), reduzindo sua quantidade nas áreas cerebrais (KROL *et al.*, 2019; PERKEYBILE *et al.*, 2019). Krol *et al.* (2019) observaram também uma associação entre desconforto ao lidar com sensações intensas (sons aversivos, brilhos intensos, odores fortes) e elevados níveis de OXTR. Tais achados revelam que o estresse precoce é um fator de risco para a produção de receptores de ocitocina, trazendo dificuldades de integração sensorial e prejuízos no estabelecimento de relações sociais, bem como maior susceptibilidade à percepção de dor.

Alterações gênicas na expressão de BDNF também têm sido observadas em animais jovens e adultos isolados socialmente (ZALETEL *et al.*, 2017). Maior grau de metilação do gene BDNF foi observado em animais adul-

tos expostos ao estresse na infância. É importante ressaltar que o BDNF tem papel fundamental no desenvolvimento e fisiologia do Sistema Nervoso Central, bem como na neuroplasticidade, essencial para a memória e aprendizagem. Alterações no BDNF têm sido observadas em depressão, doenças degenerativas e esquizofrenia (CASTRÉN; KOJIMA, 2017; ZALETEL *et al.*, 2017). Essa poderia ser uma possível explicação, aliada à alteração do funcionamento do eixo HHA, para as consequências negativas do estresse na memória, aprendizagem e na maior susceptibilidade ao desenvolvimento de psicopatologias. Contudo, em seres humanos, os efeitos do estresse na expressão gênica do BDNF são contrastantes (BABENKO *et al.*, 2015; DEUSCHLEET *et al.*, 2018). Deuschleet *et al.* (2018) observaram uma relação positiva entre BDNF no líquido amniótico e adversidades vivenciadas pelas genitoras.

5. Repensando o estresse: novas políticas públicas

Considerando o impacto do estresse no neurodesenvolvimento e suas repercussões ao longo da vida, torna-se fundamental um maior olhar para esse aspecto. Políticas públicas deveriam ser implementadas para redução do estresse na UTIN. Além disso, deveriam ser realizados programas para gestantes, com foco não apenas no pré-natal, mas também na psicoeducação e psicoterapia breve, com orientações para lidar com o estresse, além de momentos de escuta e acolhimento. É preciso também fazer uma campanha para evitar os maus-tratos. Trabalhando com pre-

venção, promoveremos a saúde e desenvolvimento biopsicossocial de nossas crianças, futuros adultos, bem como a de futuras gerações. Afinal, como demonstra a epigenética, as alterações gênicas podem ser transmitidas de pais para filhos. Portanto, somos também influenciados pelas experiências e vivências de nossos antepassados. E, para aqueles que estão sofrendo as consequências do estresse, tal situação pode ser revertida. As políticas públicas mencionadas, aliadas a outras medidas, podem contribuir para a modificação da expressão gênica de indivíduos vítimas de adversidades e situações estressantes. Somos seres em constante transformação.

Referências

- BABENKO, O.; KOVALCHUK, I.; METZ, G. A. S. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 48, p. 70-91, 2015.
- BURKE, N. N. *et al.* Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*, v.95, p.1257-1270, 2017.
- BUSKE-KIRSCHBAUM, A. *et al.* Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, v. 59, n. 4, p. 419-426, 1997.
- BUSS, C. *et al.* High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, v.35, p. 141-143, 2010.

- BUSS, C. *et al.* Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of National Academy of Sciences*, v. 109, p. 1312-1319, 2012.
- CASTRÉN, E.; KOJIMA, M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiology of Disease*, v. 97, 119-126, 2017.
- CHAN, G. *et al.* Barriers and enablers of kangaroo mother care implementation from a health systems perspective: a systematic review. *Health policy and planning*, v.32, p.1466 – 1475, 2017.
- DEANS, C.; MAGGERT, K. What do you mean, 'epigenetic'? *Genetics*, v. 199, p. 887 – 896, 2015.
- DE KLOET, E. R. Hormones, brain and stress. *Endocrine Regulations*, v.37, n. 2, p. 51-68, 2003.
- DE KLOET, E. R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 6, p.463-475, 2005.
- DE KLOET, E. R.; OITZL, M. S.; JOËLS, M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, v. 22, n. 10, p.422-426, 1999.
- DE QUERVAIN, D.; SCHWABE, L.; ROOZENDAAL, B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 18, n. 1, p.7-19, 2017.
- DEUSCHLEET, M. *et al.* Cortisol, cortisone, and BDNF in amniotic fluid in the second trimester of pregnancy: Effect of early life and current maternal stress and socioeconomic status. *Development and Psychopathology*, v.30, p. 971-980, 2018.
- FORCADA-GUEX, M. *et al.* Prematurity, maternal posttraumatic stress and consequences on the mother-infant relationship. *Early Human Development*, v. 87, p. 21-26, 2011.
- GASPARDO, C. M. *et al.* Effects of Neonatal Pain and Temperament on Attention Problems in Toddlers Born Preterm. *Journal of Pediatric Psychology*, v.43, p. 342-351, 2018.
- GOLDSTEIN, D. S., & MCEWEN, B. Allostatic, homeostats, and the nature of stress. *Stress*, v. 5, p. 55-58, 2002.
- HAMBRICK, E. P., BRAWNER, T. W., PERRY, B. D. Timing of early life stress and the development of brain-related capacities. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 13, p.1-13, 2019.
- ITO, E.; SHIMA, R.; YOSHIOKA, T. A novel role of oxytocin: Oxytocin-induced well-being in humans. *Biophysics and Physicobiology*, v.16, p.132-139, 2019.
- KAJANTIE, E. *et al.* Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.88, p. 493-500, 2003.
- KROL, K. M. *et al.* Epigenetic dynamics in infancy and the impact of maternal engagement. *Science Advances*, v.5: eaay0680, 2019.
- LATENDRESSE, G.; RUIZ, R.J. Maternal corticotropin-releasing hormone and the use of selective serotonin reuptake inhibitors independently predict the occurrence of preterm birth. *Journal of Midwifery, Women's Health*, v. 56, p. 118-126, 2011.
- LESTER, B. M. *et al.* Neurobehavior related to epigenetic differences in preterm infants. *Epigenomics*, v.7, p. 1123-1136, 2015.
- LUPIEN, S. J. *et al.* Beyond the stress concept: Allostatic load – a developmental biological and cognitive perspective. In: CICCHETTI, D. (ed.). Handbook series on developmental psychopathology . Wisconsin, 2006. p. 784-809.

- LUPIEN, S. J. *et al.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 10, n. 6, p.434-445, 2009.
- MCCRORY, E.; DE BRITO, S. A.; VIDING, E. The link between child abuse and psychopathology: a review of neurobiological and genetic research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v.105, p. 151-156, 2012.
- MCEL RATH , T.F *et al.* Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *American Journal of Epidemiology*, v. 168, p. 980-989, 2008.
- MCEWEN, B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, v.886, p. 172-189, 2000.
- MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 8, p. 367-381, 2006.
- MCGOWAN, P.O. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, v.12, p. 342-348, 2009.
- MERLINGER-GRUCHALA, A.; KAPISZEWSKA, M. The effect of prenatal stress, proxied by marital and paternity status, on the risk of preterm birth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.16, p. 1-19, 2019.
- MITRE, M. *et al.* Oxytocin modulation of neural circuits. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, v. 35, p.31-53, 2018.
- MOIRASGENTI, M. *et al.* Psychological stress reduces the immunological benefits of breast milk. *Stress Health* ., doi: 10.1002/smi.2903, 2019.
- O'DONNELL *et al.* Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, v.37, p. 818-826, 2012.
- PARSA, P.; KARIMI, S.; BASIRI, B.; ROSHANAIEI, G. The effect of Kangaroo mother care on physiological parameters of premature infants in Hamadan City, Iran. *Pan African Medical Journal*, v. 30:89, 2018.
- PERKEYBILE, A. M. *et al.* Early nurture epigenetically tunes the oxytocin receptor. *Psychoneuroendocrinology*, v. 99, p. 128-136, 2019.
- PRESTES, A. C. *et al.* Painful procedures and analgesia in the NICU: what has changed in the medical perception and practice in a ten-year period? *Jornal de Pediatria*, v. 92, p. 88-95, 2016.
- QUESADA, A. A. *et al.* Psychosocial stress exposure impairs memory retrieval in children. *Psychoneuroendocrinology*, v. 37, p. 125-136, 2012.
- QUESADA, A.A. *et al.* Hyper-responsiveness to acute stress, emotional problems and poorer memory in former preterm children. *Stress*, v. 17, n. 5, p. 389-399, 2014.
- RAINE, A. *A anatomia da violência: as raízes biológicas da criminalidade*. Tradução por Maíza Ritomy Ite. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SAPOLSKY, R. M. *Por que as zebras não têm úlceras?* São Paulo: Francis, 2007.
- SCHWABE, L.; BOEHRINGER, A.; WOLF, O. T. Stress disrupted context dependent memory. *Learning, Memory*, v.16, p. 110-113, 2009.
- SELYE, H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, v.138, 32, 1936
- SELYE, H. Confusion and controversy in the stress field. *Journal of Human Stress*, v.1, 37-44, 1975.
- SELYE, H. Forty years of stress research: principal remaining problems

and misconceptions. *Canadian Medical Association Journal*, v.115, 53-56, 1976.

SILVA, L. J *et al.* Management challenges for best practices of the Kangaroo Method in the Neonatal ICU. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, supl. 6, p. 2783-2791, 2018.

SPINELLI, M. *et al.* 'I still have difficulties feeling like a mother': The transition to motherhood of preterm infants' mothers. *Psychology, Health*, v. 31, p. 184-2014, 2016.

UNTERNAEHRER, E. *et al.* Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Translational Psychiatry*, v. 2, e150, 2012.

VAN DEN BERGH, B. R. H.; DAHNKE, R.; MENNES, M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Development and Psychopathology*, v.30, p. 743-762, 2018.

ZALETEL, I.; FILIPOVIC, D.; PUSKAS, N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Reviews in the Neurosciences*, v. 28, p. 675-692, 2017.

ZERACH, G. *et al.* Long-Term Maternal Stress and Post-traumatic Stress Symptoms Related to Developmental Outcome of Extremely Premature Infants. *Stress Health*, v.31, p. 204-213, 2015.

ZHAI, Z.W. *et al.* Childhood trauma moderates inhibitory control and anterior cingulate cortex activation during stress. *Neuroimage*, v.85, p. 111-118, 2019.

WILKINSON, P. O.; GOODYER, I. M. Childhood adversity and allostatic overload of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a vulnerability model for depressive disorders. *Development and Psychopathology*, v.23, p. 1017 – 1037, 2011.

CAPÍTULO

6

**MODULAÇÃO DA RESPOSTA
DOLOROSA: SENSITIZAÇÃO
VERSUS HABITUAÇÃO**

Rosana Maria Tristão, Diogo Moraes Lins de Carvalho,
Maria Eduarda Ponte de Aguiar, Paulo Henrique Conti
Júnior, Naiara Viudes Martins

Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina e Hospital Universitário, Universidade de Brasília, Brasil

1. Introdução

Atualmente, segundo a versão revisada em 2020 do conceito de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, dor é “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano real ou potencial ao tecido”, e é expandido pela adição de seis notas principais e a etimologia da palavra dor para um contexto mais valioso, sendo: i) a dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada em vários graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais; ii) dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser inferida apenas da atividade dos neurônios sensoriais; iii) através de suas experiências de vida, os indivíduos aprendem o conceito de dor; iv) o relato de uma pessoa sobre uma experiência como dor deve ser respeitado; v) embora a dor geralmente desempenhe um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico; vi) a descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar dor; a incapacidade de se comunicar não nega a possibilidade de um ser humano ou um animal não humano sentir dor (RAJA *et al.*, 2020).

Essa discussão conceitual, no entanto, torna-se muito relevante quando procedimentos dolorosos são re-

alizados em sujeitos não verbais e muito jovens como fetos ou bebês nascidos a termo. Procedimentos invasivos extremamente estressantes ocorrem constantemente em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), com dados sugerindo que indivíduos internados chegam a sofrer, em média, seis intervenções dolorosas por dia nas primeiras semanas de internação, podendo chegar a dezoito ou mais procedimentos invasivos a depender da gravidade do caso (CHIMELLO *et al.*, 2009). Neonatos hospitalizados estão sujeitos a um crescente risco de experimentar dor moderada à severa durante sua estadia no hospital (GROENEWALD *et al.*, 2012).

O sistema nervoso de neonatos está ainda em processo de construção da sua arquitetura básica, o que pressupõe, também, imaturidade das vias e conexões envolvidas no processamento somatosensorial e emocional (FITZGERALD, 2015). É sabido que, em estágios iniciais do desenvolvimento do sistema, não há separação estrutural definida no corno dorsal da medula, entre sistemas nociceptivos e sistemas não relacionados à nocicepção e, além disso, foram observadas moléculas sinalizadoras presentes no início da vida extrauterina, mas que param de ser expressadas ao longo do tempo, assim como receptores modificando suas localizações ou mudando seu perfil funcional (BENRATH; SANDKÜHLER, 2000). Assim, visto a vulnerabilidade desse aparato em desenvolvimento, estudos relacionados às consequências da dor em neonatos perpassam não só por uma questão humanitária, mas também por formas de minimizar o estresse fisiológico e comportamental potencial-

mente causado nas conexões em construção, a fim de evitar a sensibilização persistente das vias da dor bem como possíveis efeitos nocivos à própria atividade neural (WALKER, 2014). Logo, para que intervenções mais eficazes no tratamento clínico ocorram é necessário o entendimento mais acurado da forma com que neonatos processam a dor. Dentre as perguntas a serem feitas e testadas, uma se mostra deveras relevante: neonatos que sofrem exposições constantes a estímulos dolorosos, como prematuros na UTI neonatal, podem apresentar sensibilização ou habituação à dor? A relevância desse questionamento resulta da natureza substancialmente divergente de ambos os processos: enquanto o primeiro envolve um apuramento de reflexos, o segundo se traduz em desvanecimento da resposta (CESARE *et al.*, 1999). É nesse sentido que se faz particularmente necessário compreender os mecanismos afetados pela exposição continuada à dor, bem como entender seus efeitos de modo a prevenir iatrogenias. Logo, o objetivo deste capítulo é apresentar e discutir dados dos principais estudos da literatura sobre sensibilização e habituação à estímulos nociceptivos por neonatos.

2. Dor neonatal

A dor é uma percepção complexa, associada às emoções (vias relacionadas ao sistema límbico), que pode ser modulada. Descreve-se que a resposta à dor é registrada por um receptor sensorial, sendo a nocicepção captada por um mecanocioceptor e um receptor polimodal. A fonte do estímulo pode ser exterior ou interior (introcepção e propriocepção). Tal estímulo propaga um potencial

de ação que alcança o corno posterior da medula (CPM) por fibras do tipo A δ , ou C amielínicas. As fibras A δ fazem parte da via neoespinalâmica, a qual, após conexão com segundo neurônio no CPM, segue pelo trato espinotalâmico lateral, alcançando o lemnisco espinhal (no tronco encefálico), o tálamo e por fim faz sinapse com o terceiro neurônio no córtex (giro pós-central). Desse modo, a dor percebida é rápida, localizada e ascende diretamente, promovendo informações acerca da qualidade e intensidade. Já as fibras C amielínicas informam acerca da dor lenta e difusa, pois realizam múltiplas sinapses no CPM e possuem interconexões antes de chegar ao córtex. Estas fibras fazem parte da via paleoespinalâmica a qual propicia a interpretação afetiva da dor. Elas ascendem pelo trato espinotalâmico lateral, conectando-se ao colículo superior do mesencéfalo (via espinotectal), à substância cinzenta periaquedutal (SCPA) (via opióide endógena), à formação reticular do tronco encefálico (via espino-reticular) a partir da qual alcança o tálamo (núcleo intralaminar) e o córtex. Além disso, existem vias do tálamo e formação reticular para o giro do cíngulo, abarcando o sistema límbico e o lobo da ínsula, no qual se dá o caráter parassimpático da dor (como náusea, vômito e diminuição da pressão arterial).

Neonatos, ao experienciar a dor, podem apresentar respostas em seu comportamento fisiológico ou comunicativo, como a expressão facial. Entretanto, diversos fatores podem contribuir para respostas diferenciadas, tal como a idade gestacional e a forma na qual a dor é apresentada ao recém-nascido

(BACCEI, 2016; HOLSTI *et al.*, 2006; JONES *et al.*, 2017). Tais respostas podem ser explicadas por mecanismos estudados nas duas últimas décadas, apesar de ainda serem necessárias mais investigações para se chegar a uma conclusão definitiva (BACCEI, 2016; CONG *et al.*, 2017; LECHNER; LEWIN, 2009).

De forma geral, as interações entre componentes neurais tem sido o objeto de maior estudo para a compreensão do fenômeno da dor neonatal, entretanto, evidências sugerem que a micróglia apresenta grande importância nesta área, a exemplo de evidências de que células do corno posterior da medula espinhal podem ser ativadas por um curto período através de estímulos periféricos de fibras-C, na ausência de patologia, levando a alterações sensoriais do corno posterior. Ainda assim, este mecanismo, causado por dano nervoso ou inflamação periférica prolongada, foi apenas apresentado em populações adultas, sendo que as populações neonatais não conseguiram apresentar um comportamento alterado, revelando então um potencial processo de maturação desses indivíduos, apesar de estas análises terem sido conduzidas em espécimes animais (ratos), necessitando portanto de maior elucidação (HATHWAY *et al.*, 2009).

Apesar disto, dor e inflamação no período neonatal, principalmente antes da maturação dos sistemas inibitórios descendentes, podem levar a alterações prolongadas, as quais podem permanecer mesmo na vida adulta, tal como sensibilização nervosa central associada à hipersensibilidade visceral, tal como é frequentemente reportado em pacientes com síndrome do intestino irritado.

Dor visceral funcional pode ser causada pela sensibilização central iniciada e parcialmente mantida por estímulos sensibilizados por eventos estressores na vida neonatal (BACCEI, 2016; LIN; AL-CHAER, 2003). Dentre esses eventos, uma prática comum às UTINs é a lancetagem no calcanhar, procedimento o qual é tido como de grande importância nessas instituições de saúde, apesar das possíveis consequências a longo prazo, entretanto, eventos táteis tidos como não dolorosos podem causar tanto estresse quanto os procedimentos com perfuração cutânea, tal como observado no método de “clustered care”. Este método visa o maior período de descanso consecutivo para o recém-nascido ao agrupar temporariamente uma série de procedimentos de enfermagem. Contudo, este descanso pode ser apenas aparente, sendo às custas de um maior gasto de energia durante o “cluster”, o que poderia estar relacionado ao fato de uma resposta sensibilizada ser apresentada quando o paciente é exposto a um procedimento doloroso sob estas circunstâncias, como a coleta de amostra sanguínea (HOLSTI *et al.*, 2006).

2.1 Conceito e bases neurais da sensibilização

A hipersensibilização ou sensibilização à dor é decorrente de um processo que começa com a liberação de potássio, bradicininas e outras enzimas, sensibilizando os terminais nervosos. As bradicininas, por exemplo, são mediadores importantes da sensibilização, visto que realçam a corrente iônica da membrana ativada pelo calor em neurônios nociceptivos, por uma via que realiza translocação

da proteína quinase C (PKC) do tipo “e”, incorporando-a em tais neurônios. Os autores comprovaram este mecanismo ao suprimir a sensibilização pela bradicinina com um peptídeo inibidor de PKC-e (CESARE *et al.*, 1999). Outro fator importante são os mastócitos, que além de secretar histamina (causa da dor por estímulo direto), também libera o fator de formação neuronal (NGF) o qual estimula o neurônio a secretar o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), aumentando o fluxo de glutamato na fenda pós-sináptica. Este liga-se aos receptores AMDA (9-Aminomethyl-9,10-dihydroanthracene), promovendo a entrada de sódio que aumenta a polarização celular, liberando moléculas de magnésio que bloqueiam os receptores NMDA (N-methyl-D-aspartate). Além disso, a glutamato ativa tais receptores, que necessitam da despolarização prévia, causando influxo de cálcio e aumentando ainda mais a polaridade celular. Assim, o limiar da dor é diminuído, acarretando um estado de hiperalgesia. Logo, a ativação repetitiva de nociceptores associada à lesão tecidual resulta na ativação do receptor NMDA, a qual promove remoção dos íons Mg^{2+} , que normalmente bloqueiam o canal no potencial de repouso da membrana. A secreção de neuropeptídeos como CGRP e SP (atuando sobre receptores NK1) e fatores de crescimento como BDNF (atuando sobre receptores trkB) liberados pelas fibras C podem potencializar a liberação de glutamato e suas ações no receptor NMDA (KERR *et al.*, 1999).

Tal sensibilização promove um estado de hiperalgesia, que se segue à lesão tecidual, e pode ser dividida em hiperalgesia primária e secundária. A hiperalgesia primária se desenvolve no local da lesão e parece surgir em grande parte da sensibilização do nociceptor periférico. Em torno disso, há uma zona de hiperalgesia mecânica secundária e alodinia, que surge de alterações plásticas centrais na conectividade da medula espinhal, modificando a resposta do sistema nervoso central (SNC) a estímulos futuros. Nesse sentido, é possível identificar antagonistas farmacológicos de um receptor de chaperonas associado à dor, o SIRA, que atenuam a hiperalgesia sensibilizada por estimulação dolorosa repetitiva (ROMERO *et al.*, 2012). Desse modo, identifica-se diferentes maneiras pelas quais um dano tecidual precoce na infância pode influenciar a estrutura e função sensorial periférica: lesão tecidual, sensibilização de receptores, receptores com fenótipo alterado, hiperinervação do tecido danificado, liberação local de neurotrofinas, e expressão genética alterada (FITZGERALD; BEGGS, 2001)

O dano tecidual na infância pode causar uma alta regulação substancial de neurotrofinas na pele. Os níveis de fator de crescimento nervoso (NGF) e neurotrofina 3 (NT-3) são críticos para a diferenciação e a sensibilidade mecânica dos nociceptores das fibras A δ e C, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) também influencia as propriedades dos mecanorreceptores das fibras A. Os níveis aumentados de proteína do fator de crescimento nervoso na pele na infância podem produzir alterações permanentes nas proporções relativas

de nociceptores e mecanorreceptores de baixo limiar e sua sensibilidade fisiológica final. Além disso, no início da vida pós-natal, a maioria dos nociceptores C expressa trkA são sensíveis ao NGF, e isso é sub-regulado no período pós-natal tornando-os especialmente sensíveis nesse período (FITZGERALD; BEGGS, 2001). A atuação aumentada do BDNF causa habituação do receptor e consequente regulação negativa, o que é caracterizado como via de memória da dor. Logo, o receptor torna-se menos sensível ao mesmo estímulo, acostumando-se (ZHANG; LIU; TIAN, 2019).

Não obstante, a dor possui mecanismos de inibição. Um deles é o mecanismo de portão, o qual a partir de fibras A β (responsáveis pelo tato), ramificações laterais ativam um neurônio encefalinérgico, que libera encefalina ligando-se em receptores opioides (μ , δ , κ), impedindo a condução pré e pós-sináptica na medula. Outro mecanismo é a via opioide endógena, um mecanismo descendente, começando da substância cinzenta periventricular do hipotálamo e via espino-mesencefálica para ativar a substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (SCPA), continuando para o Locus Ceruleus (neurônios noradrenérgicos) e Núcleo Magno da Rafe (neurônios serotoninérgicos), os quais culminam em interneurônios para liberação de encefalinas nos receptores opioides do corno posterior medular (CPM) (MENDELL, 2014).

Por outra perspectiva, sabe-se que a densidade de neurônios cutâneos na pele do neonato é tão grande quanto em um adulto. A organização das células do corno dorsal e a mielinização de tra-

tos neurais ao nível talâmico completa-se em 30 semanas de gestação. Já a conexão sináptica entre o tálamo e córtex ocorre em 24 semanas. Nota-se uma plasticidade considerável. Entretanto, vias inibitórias descendentes e interneurônios que modulam estímulo nociceptivo no CPM podem ser relativamente imaturos ao nascimento. Logo, neonatos, em particular pré-termos, podem responder ao estímulo que não provoca resposta em bebês mais desenvolvidos, e, portanto, podem experimentar dor em resposta a estímulos normalmente não nocivos (TADDIO; KATZ, 2004).

Os mecanorreceptores A δ de limiar alto são menos maduros e os mecanorreceptores A β de adaptação rápida e limiar baixo, que respondem ao toque, são relativamente os mais imaturos ao nascer, com frequências mais baixas de amplitude de disparo e resposta do que as dos adultos (FITZGERALD, 2005). Foi identificado que o aumento de P2Y1 (um receptor acoplado à proteína G), expressado nos neurônios sensoriais, modula a hipersensibilidade ao calor pelo receptor TRPV1 (do original em inglês *Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1*) – associado à detecção e regulação da temperatura corporal. Isso foi comprovado ao neutralizar o P2Y1 e identificar diminuição da sensibilização das fibras A ao estímulo de calor (LU *et al.*, 2017). A ativação dessas células centrais por entradas repetitivas de fibra A δ e C inicia a sensibilização, de modo que elas respondem às entradas normais de maneira exagerada e estendida e permitem que entradas anteriormente ineficazes ativem os neurônios. Neurotransmissão e hiperexcitabilidade

aprimoradas incluem aumento dos campos receptivos, atividade espontânea aumentada, descargas maiores à estimulação mecânica, térmica e elétrica e, às vezes, limiares reduzidos. Tudo isso levará ao aumento da atividade neuronal transmitida aos locais supraespinhais e, portanto, ao aparecimento de dor persistente (FITZGERALD, 2005).

Todos os tipos de terminais aferentes primários de especialização pós-sináptica podem ser observados na substância gelatinosa (SG). No adulto, os aferentes A β são restritos às lâminas III e IV, enquanto no feto e no recém-nascido seus terminais se estendem dorsalmente até as lâminas II e I (SG) para atingir a superfície da substância cinzenta. Isto é seguido por uma retirada gradual das lâminas superficiais durante as primeiras três semanas pós-natais. As fibras C, por outro lado, crescem especificamente para as lâminas I e II e, por um período pós-natal considerável, essas lâminas são ocupadas pelos terminais de fibra A e C. As fibras C desempenham um papel importante na retirada das fibras A das lâminas I e II (SHORTLAND *et al.*, 1990). A expressão de c-fos nos neurônios SG, que em adultos é evocada apenas por entradas nocivas e de fibras A δ e C, também pode ser evocada por entradas inócuas e ativação de fibras A no recém-nascido. Outra característica importante das células do corno dorsal infantil é que seus campos receptivos são maiores do que nos adultos. Os campos diminuem gradualmente devido a uma inibição gradual e redução de entradas aferentes efetivas nas células do corno dorsal (JENNINGS; FITZGERALD, 1996).

2.2 Conceito e bases neurais da habituação

Embora o conceito de habituação e os processos que a originam sejam ainda discutidos, em geral, corresponde a um decréscimo de responsividade por parte do sistema nervoso, quando submetido a um estímulo monótono, processo que pode estar ligado tanto a níveis centrais quanto periféricos (SATO, 1995). No que diz respeito a neonatos, a habituação é compreendida como o primeiro mecanismo de aprendizagem, e crucial para que recém-nascidos mantenham seus recursos quando um estímulo inócuo é frequente. Um estudo demonstrou, de maneira clara, que após 74 neonatos pré-termos de uma UTIN serem submetidos a um estímulo vibratório na palma da mão, houve redução da atividade motora no curso da familiarização com o procedimento (DUMONT *et al.*, 2017). Neste estudo identificou-se que, em neonatos com menos semanas de vida intrauterina, menor peso e submetidos a uma maior quantidade de procedimentos dolorosos, houve um atraso quanto ao momento em que a redução da atividade motora começasse a ocorrer. Uma possível associação foi feita com o fato de que prematuros têm uma menor formação da representação interna do estímulo familiar em seus aspectos cognitivos, requerendo, assim, mais estímulos para que a familiarização ocorresse.

No contexto dos estudos da dor neonatal, nota-se o emprego da relação entre expressões comportamentais, tais como expressão facial e frequência cardíaca, com a atividade nociceptiva cortical (CONG *et al.*, 2017; JONES *et al.*,

2017; PINELES *et al.*, 2007). Apesar disto, é possível que estas duas entidades nem sempre estejam associadas, visto que os comportamentos de dor no público infantil não estão sempre acompanhados de redução da atividade cortical relacionada à estímulos dolorosos (JONES *et al.*, 2017). Como exemplo da dificuldade de correlacionar estas duas entidades, nota-se a sensibilização da resposta cardíaca à dor causada pela lancetagem no calcanhar da criança, a qual desenvolveu-se rapidamente, porém sem equivalência da resposta dos comportamentos do paciente ao estímulo (PINELES *et al.*, 2007). Ainda neste cenário, no qual se busca melhoria no entendimento comportamental da criança no início da vida, se busca também um melhor sistema para quantificar a dor, principalmente de ações estressantes que não causam lesão, tendo em vista uma melhor abordagem orientada para cada paciente (ANDREWS; FITZGERALD, 1994; CONG *et al.*, 2017).

2.3 Analgesia como abordagem da dor neonatal e sua relação com a sensibilização e a adaptação

Com o advento de estudos relacionados às consequências da experiência continuada de dor em recém-nascidos, fez-se necessário a investigação de métodos para quantificar a eficiência de abordagens analgésicas nesta população. Tendo em vista que o método analgésico ideal seria de fácil acesso e uso, além de bem tolerado, menos traumático e de rápida ação, observou-se que a amamentação durante procedimentos dolorosos recorrentes mostrou-se de grande significância, sendo mesmo uma possível

medida analgésica de primeira linha, tendo em vista a redução nas escalas de dor quando em comparação com pacientes que não valeram-se desta técnica, revelando ainda que existe uma possível conexão com a via analgésica dos opioídes com o uso de uma solução doce por via orogustatória, já que este efeito pode ser interrompido por naltrexona, um antagonista opioide (OSINAIKE *et al.*, 2007). Não obstante, existem outros métodos analgésicos acessíveis, tal como o contato visual, o emprego de vozes e cheiros já habituados, além de massagem, porém estes métodos ainda devem passar por mais investigações (BABA; MCGRATH; LIU, 2010; OSINAIKE *et al.*, 2007). O uso de vibração mecânica como método também apresentou bons resultados em algumas situações, entretanto seu estudo é dificultado por reações de sensitização e habituação, deixando o resultado de sua análise como analgésico como inconclusiva (BABA; MCGRATH; LIU, 2010). No âmbito da analgesia farmacológica, o uso tópico de creme EMLA 0,5-1,0g mostrou-se útil, porém apresentou como limitação o tempo de espera, por volta de 60 a 90 minutos após a aplicação, para que surta efeito (OSINAIKE *et al.*, 2007).

2.4 Aplicação de novos métodos ao manejo da dor neonatal

Tendo em vista a falta de um critério clínico preciso para medir a atividade eletrofisiológica relativa a estímulos nocivos, o uso do eletroencefalograma se provou uma ferramenta útil para a investigação objetiva da percepção da dor em pacientes não verbais, sendo então um método com aplicação no contexto de pesquisas clínicas (KLARER *et al.*,

2017). Neste âmbito, o reflexo cutâneo abdominal mostrou-se eficiente e confiável na investigação de mudanças no processamento sensorial em cirurgia abdominal em neonatos, quando foi constatado um aumento da sensibilidade mesmo durante analgesia intra e pós-operatória (ANDREWS; FITZGERALD, 1994). Todavia, o foco dos esforços devem ser direcionados para a compreensão do tipo, gravidade e local da lesão no fenótipo adulto, tendo em vista o estabelecimento de um parâmetro, além da relação dor-estresse e nos mecanismos de desenvolvimento das vias da dor através de mecanismos periféricos e centrais (SCHWALLER; FITZGERALD, 2014).

O emprego de novos métodos de monitoração de procedimentos que provocam dor são de grande relevância neste contexto. Tendo em vista esta questão, foi desenvolvido no Japão um dispositivo, o Free Style™, o qual pode realizar coleta de amostras sanguíneas a partir do antebraço do bebê, causando menos dor que o método tradicional, visto que umas de suas vantagens é a necessidade de uma pequena quantidade de sangue para coleta, podendo ser então aplicado em locais com poucas terminações nervosas como o já mencionado antebraço, além do bíceps e da coxa (SATO *et al.*, 2007).

No que diz respeito aos protocolos de cuidados com os níveis de estresse do recém-nascido, a redução de estímulos nociceptivos, tais como luzes intensas, barulho e a maneira como os procedimentos são realizados, além de se devem ou não ser realizados, são fatores que devem ser considerados em uma abordagem não farmacológica de mane-

jo da dor (CARTER; BRUNKHORST, 2017), pois já foi mostrado que o estresse neonatal induz rebaixamento do limiar nociceptivo musculoesquelético, causando portanto uma hiperalgisia associada ao aumento da atividade de nociceptores musculares, além disso há evidências significativas indicativas de que eventos estressores no início da vida produzem eventos deletérios de longa duração, tal como maior incidência de doença cardiovascular, ansiedade e depressão (GREEN *et al.*, 2011).

Em um contexto de cuidados paliativos do paciente neonatal, é comum os responsáveis pela atenção ao bebê serem receosos em relação à prescrição de vários analgésicos, principalmente opioides, tendo em vista o efeito de depressão respiratória, ainda mais quando cuidados paliativos não são sua área de atuação. Entretanto, essas medidas podem estar de fato facilitando riscos à saúde da criança, já que foi mostrado que um paciente neonatal com controle adequado da dor tende a ter uma sobrevida maior. Nesta abordagem, tendo o objetivo de minimizar a dor e o sofrimento, a depressão respiratória subsequente não intencionada é eticamente aceitável (CARTER; BRUNKHORST, 2017).

2.5 Efeitos a longo prazo

Que neonatos são capazes de sentir dor, já é considerado um fato claro (ANAND; GRUNAU; OBERLANDER, 1997). A partir disso, debruçar-se sobre os efeitos a longo prazo da dor tratada ou não tratada se faz necessário, o que tem sido feito nas últimas três décadas (TADDIO; KATZ, 2005). Há evidências de que a dor bem como o estresse crôni-

co precoces são iniciadores de mudanças de longa duração, com efeitos que potencialmente incorporam interações complexas entre fatores biológicos e ambientais múltiplos (HOHMEISTER *et al.*, 2010). Mais especificamente, experiências precoces com a nocicepção já foram associadas com o aumento ou diminuição de respostas à dor, cujas variáveis dependiam do nível de maturidade e das experiências cumulativas com os procedimentos. Diferenças metodológicas e do contexto no qual os sujeitos foram analisados podem explicar tais diferenças (TADDIO; KATZ, 2005). No entanto, na maioria das vezes, quando os efeitos da dor neonatal foram de fato reconhecidos, houve uma dicotomia entre as respostas de pré-termos e termos.

Pelo menos no primeiro ano de vida, o limiar de sensibilidade em prematuros foi observado como significativamente alterado para baixo, em um nível de variação maior do que os de nascidos a termo, fenômeno cuja explicação, em princípio, pode tanto envolver o fato de serem prematuros, quanto a quantidade de procedimentos dolorosos advindos disso (ABDULKADER *et al.*, 2008). Além disso, em outro estudo que utilizou como sujeitos crianças em idade escolar e adolescentes, foi relacionado que indivíduos nascidos prematuros exibiam ativações significantes em diversas regiões cerebrais na ressonância magnética, quando submetidos a um procedimento com calor doloroso. Essas ativações não foram observadas em nascidos a termo que passaram pela UTI neonatal, bem como no grupo controle (HOHMEISTER *et al.*, 2010). Esse fato foi acompanhado por uma tendência maior à sensibilização e ausência

de habituação no decorrer dos procedimentos. Corroborando com essa conclusão, há evidências de que crianças nascidas pré-termo que passaram pela UTI neonatal apresentaram maior catastrofização à dor quando comparadas ao grupo controle.

Outro aspecto que se fez relevante está ligado à relação materna. Achados preliminares já foram capazes de sugerir que fatores maternos e infantis podem interagir para alterar a resposta à dor e diversos outros aspectos do comportamento e do desenvolvimento de crianças (GRUNAU, 2002). Outrossim, foi demonstrado que a exposição precoce a estímulos nociceptivos não resulta apenas em alteração do processamento da dor em razão da plasticidade neuronal induzida, mas pode promover também, a catastrofização da dor e alteração do comportamento materno (HOHMEISTER *et al.*, 2009). Esse achado foi intimamente relacionado com o tempo de hospitalização que a vulnerabilidade de prematuros requer, capaz de promover um comportamento parental que motiva ou altera a resposta comportamental de crianças à dor. Em suma, achados consistentes são capazes de relacionar a exposição precoce à dor a efeitos de longa duração. Recém-nascidos prematuros permanecem um grupo especialmente vulnerável e outros estudos longitudinais se fazem necessários para reconhecer as extensões desses efeitos, cada vez mais compreendidos como existentes.

2.6 Predisposição genética e considerações farmacológicas

A relação genética acerca da habituação e sensibilização da dor,

não é bem definida. Todavia, foram observadas relações entre histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e responsividade a dor em neonatos. Em comparação com recém-nascidos sem tal histórico, nesses bebês notam-se tempo de choro mais curtos, e pontuações de expressões faciais marginalmente mais baixas durante a injeção de vitamina K (o método de escolha dos autores para aliviar a dor). As respostas atenuadas à injeção intramuscular evidenciam que a redução da resposta da dor em indivíduos em risco de HAS não é um estilo de resposta aprendido, mas pode surgir de influências pré-natais ou genéticas (FRANCE *et al.*, 2009).

Por uma perspectiva farmacológica, percebem-se interações principalmente com opioides. Os autores Elens *et al.* (2016) comprovaram que polimorfismos de único nucleotídeo, nos receptores KCNJG (troca 1250 G>A) e COMT (troca c.472 G>A), predis põem o recém-nascido pré-termo à diminuição do alívio da dor induzida por opioides. Entretanto, na ausência da mutação, sabe-se que a administração de morfina na vida neonatal não afeta a performance neurocognitiva de sensibilidade termal durante a infância (VAN DEN BOSCH *et al.*, 2015). Ademais, a infusão contínua de morfina (10mcg/kg/hr) não possui nenhum efeito adverso na detecção termal e nos limiares da dor ou funcionamento neurológico geral oito a nove anos depois (VALKENBURG *et al.*, 2015). Logo, lesões na infância, de fato resultam em hipersensibilidade relacionada à dor e déficits de comportamento social durante a adolescência, mas sem alterar as respostas aos opioides (BURKE;

TRANG, 2017). Por outro lado, em bebês moderadamente prematuros submetidos a aproximadamente 30 procedimentos dolorosos anteriores, os estímulos indolores não parecem desencadear dor (JOHNSTON; STEVENS, 1996). Já se observa alterações nos limiares e gatilhos para a ativação do eixo HPA induzido pela experiência de estresse e dor. A modificação do eixo HPA é acompanhada por aumento da concentração de dopamina no estriado e alterações nas vias dopaminérgicas mesolímbicas (PLOTSKY; MEANEY, 1993). Logo, recém-nascidos expostos a repetidos “testes do pezinho” no calcanhar nas primeiras 24 horas de vida aprenderam a antecipar a dor (RODRIGUES; GUINSBURG, 2013). Outros autores observaram hipersensibilidade reflexa em locais de punção em recém-nascidos submetidos a múltiplos procedimentos dolorosos mais de um ano após a alta, ou sensibilização a estímulos térmicos de longa duração entre 8 e 12 anos de idade (ROMERO *et al.*, 2012).

3. Considerações finais

A abordagem do manejo da dor neonatal deve avançar para medidas de intervenção que gerem o menor estresse possível para o recém-nascido, tendo em vista possíveis consequências desencadeadas por exposição repetida a estímulos nociceptivos, tais como a sensibilização ou habituação, bem como outras consequências de curto e longo prazo (CONG *et al.*, 2017; PINELES *et al.*, 2007; SCHWALLER; FITZGERALD, 2014). Tais medidas devem ser enquadradas de acordo com o perfil clínico do paciente, a exemplo do paciente ter-

minal, o qual também deve ser incluído no programa de manejo da dor, almejando um tratamento individualizado, com foco na redução da dor e sofrimento, levando em consideração o tempo de manejo e descanso do paciente (CARTER; BRUNKHORST, 2017; CONG *et al.*, 2017; HOLSTI *et al.*, 2006).

Novas técnicas devem ainda ser investigadas, bem como aplicadas na prática clínica, caso comprovada a eficiência destes métodos, tal como o uso de massagem por vibração mecânica e a já recomendada amamentação durante processos traumáticos (BABA; MCGRATH; LIU, 2010; OSINAIKE *et al.*, 2007), podendo ainda ser aplicados novos métodos investigativos no cenário clínico, como o eletroencefalograma, o qual pode ser considerado uma ferramenta confiável para o registro de atividade eletrofisiológica nociceptiva (KLARER *et al.*, 2017). Não obstante, existe ainda o desenvolvimento de métodos inovadores para a redução da dor em certos procedimentos, sem a necessidade do uso de analgesia, como o aparelho Free Style™, o que deve ser levado em consideração no que diz respeito às práticas nas UTIs neonatais (SATO *et al.*, 2007). Ainda no âmbito de novas abordagens, o avanço sobre o conhecimento de medidas analgésicas no recém-nascido mostra-se promissor, revelando o uso de creme EMLA como medida farmacológica viável, porém a amamentação durante procedimentos dolorosos de rotina aparecendo como possível medida analgésica de primeira linha. O estudo nesta área revela ainda uma possível correlação da amamentação com a via de ação dos opioides,

sendo, portanto, alvo de futuras análises (OSINAIKE *et al.*, 2007).

Entretanto, ainda se fazem necessárias futuras investigações sobre os mecanismos da dor, seja no neonato ou no adulto, visto que ainda não foram completamente elucidadas as respostas à estímulos dolorosos e que ainda existe a necessidade de se estabelecer um parâmetro para estas respostas (HATHWAY *et al.*, 2009; HOLSTI *et al.*, 2006; JONES *et al.*, 2017). A manipulação da sensitização periférica e central pode ser alvo de futuras terapias (LIN; ALCHAER, 2003). Em suma, a interpretação de todos os achados desta revisão sugere uma abordagem do tema mais voltada para o atendimento individualizado, com foco na solução do quadro clínico de cada paciente levando em conta suas particularidades, e na redução do sofrimento a curto e longo prazo. Clínicos bem informados podem ajudar a mudar as políticas que impactam diretamente no atual manejo da dor, seja ela no paciente propriamente dito ou nos entes queridos que o circundam.

Referências

- ABDULKADER, H. M. *et al.* Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Human Development*, v. 84, n. 6, p. 351–355, jun. 2008.
- ANAND, K. S.; GRUNAU, R. E.; OBERLANDER, T. F. Developmental Character and Long-Term Consequences of Pain in Infants and Children. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, v. 6, n. 4, p. 703–724, out. 1997.
- ANDREWS, K.; FITZGERALD, M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, v. 56, n. 1, p. 95–101, jan. 1994.
- BABA, L. R.; MCGRATH, J. M.; LIU, J. The Efficacy of Mechanical Vibration Analgesia for Relief of Heel Stick Pain in Neonates: A Novel Approach. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, v. 24, n. 3, p. 274–283, 2010.
- BACCEI, M. Rewiring of Developing Spinal Nociceptive Circuits by Neonatal Injury and Its Implications for Pediatric Chronic Pain. *Children*, v. 3, n. 3, p. 16, 20 set. 2016.
- BENRATH, J.; SANDKÜHLER, J. [Nociception in newborn and premature babies]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, v. 14, n. 5, p. 297–301, out. 2000.
- BURKE, N. N.; TRANG, T. Neonatal Injury Results in Sex-Dependent Nociceptive Hypersensitivity and Social Behavioral Deficits During Adolescence, Without Altering Morphine Response. *The Journal of Pain*, v. 18, n. 11, p. 1384–1396, nov. 2017.
- CARTER, B. S.; BRUNKHORST, J. Neonatal pain management. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n. 2, p. 111–116, mar. 2017.
- CESARE, P. *et al.* Specific Involvement of PKC- in Sensitization of the Neuronal Response to Painful Heat. *Neuron*, v. 23, n. 3, p. 617–624, jul. 1999.
- CHIMELLO, J. T. *et al.* Pain reactivity and recovery in preterm neonates: latency, magnitude, and duration of behavioral responses. *Early Human Development*, v. 85, n. 5, p. 313–318, maio 2009.
- CONG, X. *et al.* The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Human Development*, v. 108, p. 9–16, maio 2017.
- DUMONT, V. *et al.* The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: Discrimination of stimulus locations and interstimulus

- intervals. *Developmental Psychobiology*, v. 59, n. 5, p. 590–602, jul. 2017.
- ELENS, L. *et al.* Genetic Predisposition to Poor Opioid Response in Preterm Infants: Impact of KCNJ6 and COMT Polymorphisms on Pain Relief After Endotracheal Intubation. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 38, n. 4, p. 525–533, ago. 2016.
- FITZGERALD, M. The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 7, p. 507–520, jul. 2005.
- FITZGERALD, M. What do we really know about newborn infant pain?: Newborn infant pain. *Experimental Physiology*, v. 100, n. 12, p. 1451–1457, 1 dez. 2015.
- FITZGERALD, M.; BEGGS, S. Book Review: The Neurobiology of Pain: Developmental Aspects. *The Neuroscientist*, v. 7, n. 3, p. 246–257, jun. 2001.
- FRANCE, C. R. *et al.* Maternal family history of hypertension attenuates neonatal pain response: *Pain*, v. 142, n. 3, p. 189–193, abr. 2009.
- GREEN, P. G. *et al.* Early-life stress produces muscle hyperalgesia and nociceptor sensitization in the adult rat. *Pain*, v. 152, n. 11, p. 2549–2556, nov. 2011.
- GROENEWALD, C. B. *et al.* Prevalence of moderate-severe pain in hospitalized children: Pain prevalence in hospitalized children. *Pediatric Anesthesia*, v. 22, n. 7, p. 661–668, jul. 2012.
- GRUNAU, R. E. Early pain in preterm infants. *Clinics in Perinatology*, v. 29, n. 3, p. 373–394, set. 2002.
- HATHWAY, G. J. *et al.* Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain*, v. 144, n. 1, p. 110–118, jul. 2009.
- HOHMEISTER, J. *et al.* Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: Cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain*, v. 13, n. 1, p. 94–101, jan. 2009.
- HOHMEISTER, J. *et al.* Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: An exploratory fMRI study. *Pain*, v. 150, n. 2, p. 257–267, ago. 2010.
- HOLSTI, L. *et al.* Behavioral Responses to Pain Are Heightened After Clustered Care in Preterm Infants Born Between 30 and 32 Weeks Gestational Age. *The Clinical Journal of Pain*, v. 22, n. 9, p. 757–764, nov. 2006.
- JENNINGS, E.; FITZGERALD, M. C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. *Pain*, v. 68, n. 2, p. 301–306, dez. 1996.
- JOHNSTON, C. C.; STEVENS, B. J. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics*, v. 98, n. 5, p. 925–930, nov. 1996.
- JONES, L. *et al.* Nociceptive Cortical Activity Is Dissociated from Nociceptive Behavior in Newborn Human Infants under Stress. *Current Biology*, v. 27, n. 24, p. 3846–3851.e3, dez. 2017.
- KERR, B. J. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Nociceptive Sensory Inputs and NMDA-Evoked Responses in the Rat Spinal Cord. *The Journal of Neuroscience*, v. 19, n. 12, p. 5138–5148, 15 jun. 1999.
- KLARER, N. *et al.* Electrophysiological Measurement of Noxious-evoked Brain Activity in Neonates Using a Flat-tip Probe Coupled to Electroencephalography. *Journal of Visualized Experiments*, n. 129, p. 56531, 29 nov. 2017.
- LECHNER, S. G.; LEWIN, G. R. Peripheral sensitisation of nociceptors via G-protein-independent potentiation of mechanotransduction currents: G-protein-mediated nociceptor sensitisation. *The Journal of Physiology*, v. 587, n. 14, p. 3493–3503, 15 jul. 2009.

- LIN, C.; AL-CHAER, E. D. Long-term sensitization of primary afferents in adult rats exposed to neonatal colon pain. *Brain Research*, v. 971, n. 1, p. 73–82, maio 2003.
- LU, P. *et al.* Upregulation of P2Y1 in neonatal nociceptors regulates heat and mechanical sensitization during cutaneous inflammation. *Molecular Pain*, v. 13, p. 174480691773025, jan. 2017.
- MENDELL, L. M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*, v. 155, n. 2, p. 210–216, fev. 2014.
- OSINAIKE, B. B. *et al.* Effect of breastfeeding during venepuncture in neonates. *Annals of Tropical Paediatrics*, v. 27, n. 3, p. 201–205, set. 2007.
- PINELES, B. L. *et al.* Sensitization of Cardiac Responses to Pain in Preterm Infants. *Neonatology*, v. 91, n. 3, p. 190–195, 2007.
- PLOTSKY, P. M.; MEANEY, M. J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, v. 18, n. 3, p. 195–200, maio 1993.
- RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.
- RODRIGUES, A. C.; GUINSBURG, R. Pain evaluation after a non-nociceptive stimulus in preterm infants during the first 28 days of life. *Early Human Development*, v. 89, n. 2, p. 75–79, fev. 2013.
- ROMERO, L. *et al.* Pharmacological properties of SIRA, a new sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization: Antagonism of the 1R inhibits pain sensitization. *British Journal of Pharmacology*, v. 166, n. 8, p. 2289–2306, ago. 2012.
- SATO, T. Habituação e sensibilização comportamental. *Psicologia USP*, 1995.
- SATO, Y. *et al.* A new method of blood sampling reduces pain for newborn infants: A prospective, randomized controlled clinical trial. *Early Human Development*, v. 83, n. 6, p. 389–394, jun. 2007.
- SCHWALLER, F.; FITZGERALD, M. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *European Journal of Neuroscience*, v. 39, n. 3, p. 344–352, fev. 2014.
- SHORTLAND, P. *et al.* Neonatal capsaicin treatment induces invasion of the substantia gelatinosa by the terminal arborizations of hair follicle afferents in the rat dorsal horn. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 296, n. 1, p. 23–31, 1 jun. 1990.
- TADDIO, A.; KATZ, J. Pain, opioid tolerance and sensitisation to nociception in the neonate. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 18, n. 2, p. 291–302, jun. 2004.
- TADDIO, A.; KATZ, J. The Effects of Early Pain Experience in Neonates on Pain Responses in Infancy and Childhood. *Pediatric Drugs*, v. 7, n. 4, p. 245–257, 2005.
- VALKENBURG, A. J. *et al.* Long-Term Effects of Neonatal Morphine Infusion on Pain Sensitivity: Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pain*, v. 16, n. 9, p. 926–933, set. 2015.
- VAN DEN BOSCH, G. E. *et al.* Prematurity, Opioid Exposure and Neonatal Pain: Do They Affect the Developing Brain? *Neonatology*, v. 108, n. 1, p. 8–15, 2015.
- WALKER, S. M. Neonatal pain. *Pediatric Anesthesia*, v. 24, n. 1, p. 39–48, jan. 2014.
- ZHANG, H.; LIU, L.; TIAN, J. Molecular mechanisms of congenital heart disease in down syndrome. *Genes & Diseases*, v. 6, n. 4, p. 372–377, dez. 2019.

CAPÍTULO 7

**DOR E INTERAÇÕES
SENSO-MOTORAS**

Sauro Emerick Salomoni

Engenharia Biomédica pela Universidade de Aalborg
Pesquisador na Universidade de Queensland, Austrália

1. Nociceção e interações senso-motoras

A informação nociceptiva é transmitida pelo sistema nervoso central através de fibras aferentes mielinizadas finas (grupo III, ou A δ) e não-mielinizadas (grupo IV, ou C), que se distribuem em terminações nervosas amplamente distribuídas pela pele, músculos, articulações e vísceras (GRAVEN-NIELSEN; MENSE, 2001; HEPPELMANN *et al.*, 1990). Essas fibras aferentes se conectam a neurônios de segunda ordem, principalmente nas lâminas I e V da medula espinhal (CERVERO; IGGO; OGAWA, 1976; MENSE; CRAIG, 1988; NYBERG; BLOMQVIST, 1984; POMERANZ; WALL; WEBER, 1968) e no *subnucleus caudalis* do nervo trigeminal (SESSLE, 2000; SHIGENAGA *et al.*, 1988). Por sua vez, os axônios de segunda ordem se projetam em núcleos talâmicos através dos tratos espi-no-talâmico ou trigemino-talâmico (CRAIG; KNIFFKI, 1985; FOREMAN; SCHMIDT; WILLIS, 1979; KNIFFKI; MIZUMURA, 1983), e então para o córtex somatossensorial (KENSHALO *et al.*, 1988).

Como estes aferentes de pequeno diâmetro têm projeções em ambos os níveis espinhal e supraespinhal (ALMEIDA; ROIZENBLATT; TUFIK, 2004; MILLAN, 1999), o *input* nociceptivo afeta o controle motor desde o nível mais básico dos reflexos espinais até o nível mais alto, envolvendo processos supracorticais relacionados ao planejamento e execução de movimentos. Por exemplo, foi demonstrado que a ativação de noci-

ceptores aferentes causa várias adaptações no controle motor, como redução da força máxima voluntária (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002; HENRIKSEN *et al.*, 2011), redução das taxas de disparo de unidades motoras (FARINA, D., *et al.*, 2004; HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008), e mudanças no recrutamento de unidades motoras (TUCKER *et al.*, 2009; TUCKER; HODGES, 2009), muitas vezes modificando a estratégia de coordenação muscular usada para executar determinadas tarefas (ERVILHA *et al.*, 2005; HODGES *et al.*, 2009b; MADELEINE *et al.*, 2006).

Este capítulo apresenta uma visão geral das interações senso-motoras envolvidas com a experiência de dor. A primeira seção começa apresentando os mecanismos de interação entre o *input* nociceptivo e as vias de controle motor central e periférica. Em seguida, a segunda seção apresenta teorias antigas e contemporâneas que visam descrever sistematicamente como a dor afeta a atividade muscular e a execução de movimentos. Finalmente, a terceira e última seção elabora sobre os efeitos de curto e longo prazo da experiência de dor, discutindo descobertas recentes e possíveis implicações para o aprendizado de novas tarefas e a reabilitação da função motora em pacientes com dor crônica.

1.1 Redução da força muscular

Reduções na máxima força voluntária têm sido sistematicamente observadas em indivíduos com condições de dor musculoesquelética crônicas (STERLING; JULL; WRIGHT, 2001): a força máxima de extensão do joelho é até 60% mais baixa em pessoas

com osteoartrite (BENNELL *et al.*, 2008; HORTOBÁGYI *et al.*, 2004; MESSIER *et al.*, 1992) e dor na região anterior do joelho (SUTER *et al.*, 1998) do que em indivíduos saudáveis. Em casos afetando os membros superiores, tal como epicondilalgia lateral (epicondilite), estudos mostram uma redução de aproximadamente 35% na força muscular em comparação com indivíduos assintomáticos (SLATER *et al.*, 2005). Reduções semelhantes também foram reportadas em casos de dor generalizada, como fibromialgia (BÄCKMAN *et al.*, 1988). Essa redução consistente na capacidade de geração de força muscular é geralmente atribuída a fatores como inibição central do sinal motor, mediada por sinais nociceptivos (BENNELL *et al.*, 2008; SUTER *et al.*, 1998), atrofia muscular causada pelo desuso (BENNELL *et al.*, 2008), assim como por emoções negativas com relação à dor, como medo e ansiedade (LINDSTROEM; GRAVEN-NIELSEN; FALLA, 2012; WADDELL *et al.*, 1993).

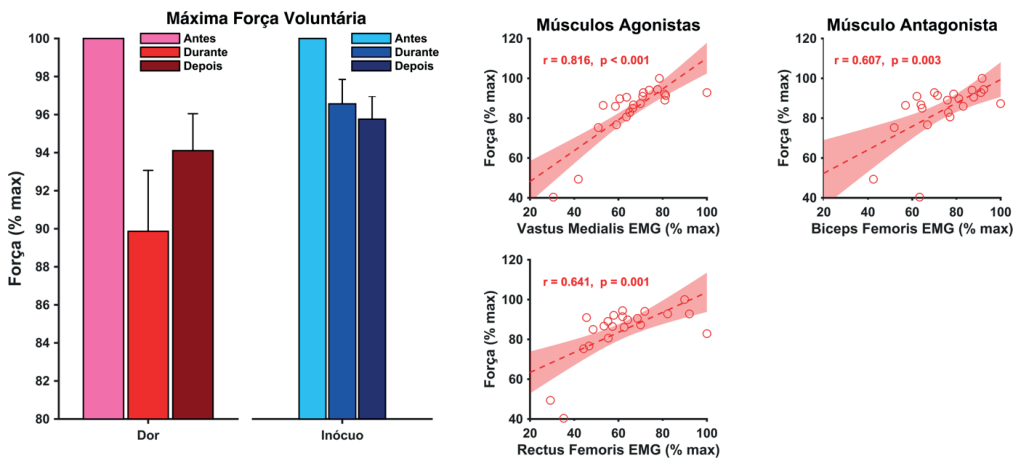
No caso de condições de dor crônica, a dor é comumente acompanhada de outros sintomas, tais como inflamação local, danos estruturais, ou atitudes negativas em relação à dor. No entanto, estudos em laboratório utilizando modelos experimentais de dor também reportam reduções consistentes na força máxima durante a experiência de dor comparada a condições inócuas (BANK *et al.*, 2013) – embora nesse caso a amplitude da redução pareça ser menor (< 20%). Nesses estudos, a dor é temporariamente induzida em indivíduos saudáveis através da aplicação de uma substância algésica (e.g. solução salina hipertônica) no mús-

culo, ligamento, ou outra estrutura. Esses modelos têm sido utilizados extensivamente por vários grupos de pesquisa ao longo das últimas décadas como ferramenta para caracterizar os efeitos sensoriais e motores envolvidos na dor musculoesquelética, pois a intensidade e a qualidade da dor induzida é comparável a manifestações clínicas de dor aguda (GRAVEN-NIELSEN, 2006). Como os efeitos geralmente desaparecem após cerca de 10-15 minutos, esses modelos permitem a avaliação dos efeitos da dor em si, evitando a interferência de outros fatores associados às condições de dor crônica.

Usando modelos experimentais de dor, estudos demonstraram que a redução da máxima força voluntária está fortemente associada a uma redução nos níveis de ativação voluntária dos músculos envolvidos (SALOMONI *et al.*, 2016) – inferida pela redução na amplitude do sinal de eletromiografia (EMG) (ver Figura

1). Durante contrações isométricas ou dinâmicas, a dor induzida, seja no músculo, pele, articulação ou tendão, geralmente reduz a atividade do músculo agonista (dolorido) (CIUBOTARIU; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2004; ERVILHA *et al.*, 2004b; FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005) e dos músculos antagonistas (não doloridos) (ERVILHA *et al.*, 2004a; HENRIKSEN *et al.*, 2009; MADELEINE; VOIGT; ARENDT-NIELSEN, 1999) – particularmente em contrações de alta intensidade. Durante contrações de baixas intensidades, ou seja < 25% da máxima força voluntária, o nível de ativação dos músculos envolvidos em geral permanece inalterado (FARINA, D., 2004; HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008; SAMANI *et al.*, 2011). Em conjunto, esses resultados indicam que quanto maior a intensidade da contração, maior a probabilidade de redução da atividade muscular quando exposto a dor.

Figura 1: Redução da capacidade de gerar força muscular causada pela dor



Fonte: adaptado de SALOMONI *et al.*, 2016.

Nota: Esquerda: a máxima força voluntária de extensão do joelho é reduzida durante a dor experimental induzida por uma injeção de solução salina hipertônica na al-

mofada de gordura infrapatelar (gordura de Hoffa), mas não durante a condição de controle (solução salina isotônica, inócua). Direita: a redução na máxima força voluntária foi positivamente correlacionada com a redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas envolvidos. Os círculos representam dados de cada sujeito. A linha de regressão é representada com o intervalo de confiança de 95%. As medidas de força e EMG foram normalizadas para os níveis observados na condição “antes” da injeção correspondente. Todos os sujeitos foram expostos a ambas as condições, apresentadas em ordem aleatória.

Os diferentes efeitos observados durante contrações de alta e baixa intensidade podem ser explicados por diferenças no impulso descendente para os neurônios motores em cada caso: durante uma contração máxima, todas as unidades motoras já estão sendo ativadas com máxima taxa de disparo, e o impulso neural descendente não pode ser voluntariamente aumentado. Por outro lado, em contrações submáximas, o impulso neural voluntário pode ser aumentado recrutando novas unidades motoras ou aumentando a taxa de disparo das unidades ativas, compensando assim por possíveis mecanismos inibitórios associados à dor (GRAVEN-NIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2009). O resultado deste aumento no sinal neural voluntário é uma ativação mais intensa do músculo, o que causa um desenvolvimento mais rápido de fadiga muscular: durante contrações submáximas mantidas até o limite da fadiga, o tempo de resistência em pacientes com dor crônica é menor do que o observado em sujeitos saudáveis da mesma idade e sexo (BENGTSSON *et al.*, 1994),

o que está de acordo com resultados obtidos usando modelos de dor experimental (GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997).

Além da redução na amplitude do sinal de EMG e nos tempos de resistência, outros resultados apoiam a redução no acionamento central como um importante mecanismo envolvido na redução da capacidade de geração de força induzida pela dor: primeiro, a dor muscular causa uma diminuição na taxa de ativação das unidades motoras, e a magnitude da redução está correlacionada com a intensidade da dor, reportada em uma escala de zero a dez (FARINA, D., *et al.*, 2004). Além disso, foi demonstrado que a dor também modula parâmetros corticais relacionados a funções motoras: a amplitude de potenciais motores evocados (em inglês, *motor-evoked potentials*) por estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário é geralmente reduzida em resposta a um estímulo de dor aplicado na pele (FARINA, S., *et al.*, 2001; VALERIANI *et al.*, 1999) ou músculo (SCHABRUN; HODGES, 2012). No entanto, como o procedimento de estimulação magnética transcraniana envolve estimulação do cérebro e avaliação da resposta no músculo correspondente, os potenciais evocados fornecem apenas uma medida “global” de excitabilidade do sistema motor, incluindo contribuições corticais e espinhais. A fim de diferenciar entre os efeitos específicos da dor nos processos corticais e espinhais, as respostas EMG do bíceps braquial foram avaliadas usando estimulação magnética do córtex motor (cortical) ou da junção cervicomedular (espinhal).

Os resultados sugerem que a redução observada na força máxima durante a dor pode ser melhor explicada por uma redução no impulso descendente do córtex motor do que em mudanças na excitabilidade dos neurônios motores (MARTIN *et al.*, 2008). Os mecanismos podem incluir redução da facilitação intracortical e aumento da inibição intracortical (SCHABRUN; HODGES, 2012), ou alterações em níveis “mais altos” do córtex motor, incluindo áreas pré-motoras. Por exemplo, a dor ativa áreas corticais envolvidas com a percepção da intensidade e localização do estímulo doloroso, com a regulação de respostas emocionais que acompanham a dor, com o foco de atenção e com o planejamento motor (PEYRON; LAURENT; GARCÍA-LARREA, 2000).

Por outro lado, estudos mostram que a dor não afeta as propriedades contráteis das fibras musculares periféricas: a dor experimental aguda não altera a velocidade de condução das fibras musculares durante contrações voluntárias (FARINA, D., *et al.*, 2004) ou a resposta à estimulação elétrica direta do músculo (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002), ou do nervo motor (BÄCKMAN *et al.*, 1988), apesar da redução na força máxima. Esses parâmetros estão relacionados ao Princípio do Tamanho (segundo o qual as unidades motoras são recrutadas ordenadamente da menor para a maior) e indiretamente refletem as propriedades das fibras musculares (ANDREASSEN; ARENDT-NIELSEN, 1987). Por exemplo, alterações na velocidade de condução estão correlacionadas com alterações nas características das fibras musculares, como em condi-

ções de fadiga, isquemia ou mudanças de temperatura (BIGLAND-RITCHIE; DONOVAN; ROUSSOS, 1981; VAN DER HOEVEN; LANGE, 1994). Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que a redução na força muscular observada durante a dor é causada principalmente por um déficit no impulso central para os neurônios motores, sem afetar as propriedades eletrofisiológicas e contráteis das fibras musculares (FARINA, D., *et al.*, 2004).

1.2 Efeitos nas vias de reflexos espinhais

Os reflexos espinhais constituem os elementos mais básicos do sistema motor. No nível da coluna vertebral, o sinal motor é modulado por vários circuitos excitatórios e inibitórios (PIERROT-DESEILLIGNY; MARCHAND-PAUVERT, 2002), e diferentes técnicas de estimulação têm sido aplicadas para avaliar como a dor afeta cada um desses circuitos motores. Exceto pelo reflexo nociceptivo de retirada, os resultados são em sua maioria inconsistentes, o que sugere que a dor não causa alterações sistemáticas na excitabilidade das vias espinhais – corroborando ainda mais a sugestão de efeitos primariamente centrais no sistema motor em resposta à dor.

O *reflexo nociceptivo de retirada* é um reflexo espinal induzido por estimulação dolorosa da pele (ELLRICH; TREEDE, 1998; GRÖNROOS; PERTOVAARA, 1993) ou músculos (ANDERSEN *et al.*, 2000), provocando uma reação imediata que se acredita servir para proteger o tecido de uma ameaça (ou potencial ameaça) sinalizada pela dor. A resposta de reti-

rada é o resultado da ativação de circuitos reflexos organizados na medula espinhal ou no núcleo trigêmeo, embora estes possam ser influenciados por sinais de controle de centros superiores do cérebro (CLARKE; HARRIS, 2004). Esta resposta foi originalmente observada em resposta a estímulos doloridos na pata traseira de gatos decapitados, que geralmente causam contrações dos músculos flexores da perna, com o relaxamento concomitante dos músculos extensores (SHERRINGTON, 1910) – por esse motivo, ele foi originalmente chamado de “reflexo de flexão”. Até recentemente, acreditava-se que o reflexo de retirada era o resultado de uma resposta única envolvendo excitação de todos os músculos flexores em um membro, com inibição dos músculos extensores (LUNDBERG, 1979). No entanto, descobertas recentes sugerem que os reflexos de retirada têm uma organização modular, na qual cada músculo tem sua própria área de resposta específica (chamada “campo receptivo”), a partir da qual o *input* nociceptivo causa uma contração do músculo. Essa organização resulta em uma resposta a estímulos nociceptivos que são otimizados para produzir o movimento mais apropriado para retirar a área estimulada da fonte de dor (ANDERSEN; SONNENBORG; ARENDT-NIELSEN, 1999; SONNENBORG *et al.*, 2001). Ou seja, dependendo da área estimulada, a resposta do reflexo de retirada pode envolver ativação substancial dos músculos extensores. O tamanho do campo receptivo de cada músculo, isto é, a área onde o músculo responde a esse reflexo, é maior em pacientes com dor crônica no pescoço (BIURRUN MANRESA *et al.*, 2013)

e na região pélvica (NEZIRI *et al.*, 2010) do que em indivíduos saudáveis.

O *reflexo de estiramento muscular* é um reflexo monossináptico provocado pelo estiramento (alongamento) mecânico do músculo, que causa uma contração desse músculo (TOFT; SINKJÆR; ESPERSEN, 1989). A resposta evocada depende de vários fatores, incluindo o nível de excitabilidade do neurônio motor, a sensibilidade dos fusores musculares, o sinal de neurônios motores gama às fibras musculares intrafusais e efeitos pré-sinápticos em aferentes do grupo Ia (HODGES; TUCKER, 2011). Esse reflexo tem sido usado como uma importante ferramenta de diagnóstico para avaliar a integridade do sistema nervoso ao longo dos vários níveis da medula espinhal quando há suspeita de lesão na medula (MARSDEN; MERTON; MORTON, 1976; MATTHEWS, 1986). Como ferramenta de pesquisa, o reflexo de estiramento foi utilizado para compreender melhor as vias neurais envolvidas (DIETZ; SINKJAER, 2007). Estudos revelam resultados inconsistentes durante a aplicação de dor, mostrando um aumento (SVENSSON *et al.*, 2001; WANG; ARENDT-NIELSEN; SVENSSON, 2001) ou uma diminuição (BODÉRE *et al.*, 2005; SVENSSON *et al.*, 2000) na amplitude da resposta em comparação com condições não-dolorosas.

O reflexo de Hoffman (ou *reflexo H*) é o análogo elétrico do reflexo de estiramento muscular. Em contraste à natureza mecânica do reflexo de estiramento, o reflexo H é evocado usando estimulação elétrica de baixa intensidade no nervo aferente, resultando em uma excitação monossináptica dos neurônios

motores (KNIKOU, 2008). Portanto, o reflexo H ignora o fusor muscular e a atividade fusimotora, e geralmente supõe-se que ele reflete a excitabilidade da população de neurônios motores (KNIKOU, 2008). No entanto, descobertas recentes sugerem que vias espinhais e supraespinhais também contribuem com a resposta do reflexo H, assim como neurônios intermediários ativados por aferentes dos grupos I e II (NIELSEN; SINKJAER, 2002). Como resultado, a modulação dos reflexos não é simplesmente determinada pela excitabilidade dos neurônios motores na medula espinhal, mas sim por uma facilitação da transmissão através de vários caminhos espinhais e supraespinhais, incluindo a inibição pré-sináptica de aferentes do grupo Ia (RUDOMIN, 2002). Em relação aos efeitos da dor, existem conflitos entre os resultados disponíveis, sugerindo que a dor provavelmente não causa um efeito sistemático no reflexo H: a amplitude do reflexo H foi reduzida em músculos flexores do punho durante dor induzida no mesmo músculo (LE PERA *et al.*, 2001), mas a resposta não foi alterada quando a dor foi induzida em músculos da perna (MATRE *et al.*, 1999), mão (FARINA, S., *et al.*, 2001), ou mandíbula (SVENSSON *et al.*, 1998).

Finalmente, existem indicações de que os efeitos da dor no controle motor podem ser parcialmente mediados por outros *circuitos inibitórios espinhais*, como por exemplo por meio de um aumento na inibição recorrente durante a contração de um músculo doloroso (ROSSI, A.; MAZZOCCHIO; DECCHI, 2003) ou através da modulação de vias inibitórias envolvendo aferentes do grupo

Ib (órgão tendinoso de Golgi) (ROSSI, A. *et al.*, 1999). O processo de *inibição recorrente* é mediado por células de Renshaw, que recebem *input* de neurônios motores e também de circuitos de controle de realimentação negativa. Sendo modulado diretamente pela taxa de disparo dos neurônios motores, esse circuito permite que os neurônios motores inibam a si mesmos, e demonstrou-se que em alguns casos ele pode também influenciar a atividade de outros músculos sinérgicos e antagonistas (MEUNIER *et al.*, 1990). Essas conexões contribuem para sinergismos funcionais flexíveis entre os músculos ligados por estas projeções, e é provável que tenham se adaptado durante a evolução para auxiliar o desenvolvimento da postura e marcha bípedes (KATZ; PIERROT-DESEILLIGNY, 1998). Atuando em um caminho completamente diferente, a *ativação de neurônios intermediários do grupo Ib* normalmente resulta em inibição generalizada dos neurônios motores homônimos e sinérgicos, bem como em excitação de outros neurônios motores no mesmo membro (ECCLES, J. C.; ECCLES, R. M.; LUNDBERG, 1957; LUNDBERG; MALMGREN; SCHOMBURG, 1978). Infelizmente, os estudos sobre esses reflexos espinhais costumam ser propensos a dificuldades metodológicas, envolvendo amostras relativamente pequenas, e a variabilidade nos resultados costuma ser alta. Atualmente, a evidência disponível é insuficiente para determinar se essas vias reflexas são moduladas sistematicamente durante a dor, ou mesmo se essa modulação depende da origem do sinal nociceptivo, isto é, se a dor se manifes-

ta na pele, músculo, etc. (BANK *et al.*, 2013).

1.3 Comprometimento da propriocepção

A percepção e interpretação do sinal proprioceptivo, ou seja, o senso de posição e movimento do próprio corpo, assim como as forças produzidas pelos músculos, são requisitos básicos para um controle motor adequado. Essa informação sobre o estado interno de um membro não apenas facilita o planejamento do movimento, mas também permite um controle de movimento mais flexível (GENTILUCCI *et al.*, 1994) e auxilia o controle voluntário de movimentos direcionados, por exemplo ao acionar certas sequências de ativação muscular (PARK; TOOLE; LEE, 1999) ou ao influenciar o tempo e a coordenação dessas sequências (CORDO *et al.*, 1994).

Propriocepção reduzida é comum em pessoas com diferentes condições de dor crônica, tais como dor no ombro (WARNER; LEPHART; FU, 1996), dor nas costas (NEWCOMER *et al.*, 2000), dor no pescoço (TRELEAVEN; JULL; LOWCHOY, 2006), torção do tornozelo (GARN; NEWTON, 1988), osteoartrite no joelho (BARRETT; COBB; BENTLEY, 1991; SHARMA; PAI, 1997) e após lesão no ligamento cruzado anterior (BARRACK; SKINNER; BUCKLEY, 1989). As modificações reportadas incluem redução da acuidade sensorial (SHARMA; PAI, 1997), maiores erros em tarefas de reposicionamento (BRUMAGNE; LYSSENS; SPAEPEN, 1999), redução na capacidade de responder a estímulos sensoriais (BRUMAGNE; CORDO; VERSCHUEREN, 2004), e re-

organização de regiões somatossensoriais do córtex cerebral (FLOR *et al.*, 1997).

Usando modelos experimentais de dor, estímulos nociceptivos aplicados na pele ou em um músculo causaram deterioração no sentido de posicionamento do corpo (MATRE; ARENDT-NEILSEN; KNARDAHL, 2002; WEERAKKODY *et al.*, 2008) e avaliação exagerada do nível de esforço durante uma contração isométrica voluntária (WEERAKKODY *et al.*, 2003). Foram encontradas também indicações de que a dor muscular interfere no processamento de sinais aferentes não-nociceptivos nos músculos, em um processo envolvendo inibição recorrente (ROSSI, S., *et al.*, 2003). No entanto, ainda não há evidências claras de que essas alterações proprioceptivas resultem em quaisquer efeitos prejudiciais no controle motor. Apesar de vários estudos reportarem propriocepção comprometida durante a dor experimental (ROSSI, S. *et al.*, 2003), quando se mede diretamente os sinais de fusores musculares, os sinais não mostram alterações consistentes na taxa de disparo destes aferentes durante a dor induzida na pele ou músculo (BIRZNIKS; BURTON; MACEFIELD, 2008). Essa observação provavelmente é uma consequência do fato de que apenas uma pequena fração dos receptores proprioceptivos deve ser diretamente afetada pelo sinal nociceptivo evocado pela dor ou lesão. Assim, é mais provável que a redução na capacidade proprioceptiva observada durante a dor não esteja relacionada a efeitos diretos nos neurônios aferentes, mas sim a outros efeitos indiretos, tais como o comprometimento da capacidade de processamento des-

sa informação sensorial (BRUMAGNE; CORDO; VERSCHUEREN, 2004) e a reorganização da representação sensorial no cérebro (FLOR *et al.*, 1997).

1.4 Hipoalgesia induzida pelo exercício

As subseções anteriores examinaram como a dor (ou o sinal nociceptivo) afeta o controle e a execução de movimentos. No entanto, a interação entre os sistemas sensorial e motor também ocorre “na outra direção”, ou seja, o movimento e a atividade física exercem uma influência significativa na experiência da dor. Existem inúmeros exemplos impressionantes onde atletas de elite continuam a realizar exercícios extenuantes mesmo diante de lesões graves, e mais tarde relatam que não sentiram dor alguma. Em laboratórios de pesquisa, vários pesquisadores relatam redução na sensibilidade à estimulação nociceptiva durante e após o exercício físico – um fenômeno conhecido como *hipoalgesia induzida pelo exercício* (KOLTYN, 2000).

Estudos em animais e em seres humanos consistentemente reportam que o exercício físico aumenta o limiar de percepção da dor (a intensidade com que um indivíduo percebe um estímulo como doloroso) e a tolerância à dor (a intensidade em que estímulo nocivo se torna intolerável), além de também reduzir a intensidade da dor quando indivíduos são expostos à mesma estimulação nociceptiva (POLASKI *et al.*, 2019). O tamanho do efeito varia entre os estudos, e depende do tipo de exercício e da natureza do estímulo doloroso. Embora o efeito de hipoalgesia tenha sido sistematicamente observado em resposta

a diferentes intensidades de exercícios aeróbico, isométrico ou resistido, os efeitos são mais consistentes durante ou após exercícios de alta intensidade (POLASKI *et al.*, 2019). No entanto, a evidência disponível não permite a determinação de uma intensidade de exercício “ideal” a ser adotado em programas de reabilitação, pois a maioria dos estudos realizados não incluem comparações entre diferentes intensidades de treinamento, isto é, avaliam apenas um único regime de treinamento em comparação a uma condição sem exercício algum. No que diz à respeito à natureza do estímulo doloroso, os efeitos são mais consistentes em estudos utilizando estímulos elétricos (choques) ou mecânicos (pressão) para induzir dor, e menos consistente para estudos usando estímulos de temperatura (calor ou frio) (KOLTYN, 2000).

O fenômeno da hipoalgesia induzida pelo exercício é o resultado de múltiplos mecanismos atuando em conjunto, incluindo sistemas opioide e canabinoide endógenos, alterações acentuadas na expressão de citocinas pró-inflamatórias, neurotrofinas, neurotransmissores e acetilação de histonas em nervos lesionados na periferia e na raiz dorsal após exercício físico (KAMI; TAJIMA; SENBA, 2017). O mecanismo mais amplamente investigado foi a ativação do *sistema opioide endógeno* nos níveis cortical, espinhal e/ou periféricos (HOFFMANN; TERENIUS; THORÉN, 1990; KOLTYN, 2000; STAGG *et al.*, 2011; THORÉN *et al.*, 1990), todos os quais contribuem para a modulação da dor. Foi demonstrado que o exercício aeróbico regular aumenta a concentração de opioides endógenos no mesencéfalo e no tronco cere-

bral (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017). Também foram reportados aumentos nas concentrações de beta-endorfina no sangue após o exercício físico (THORÉN *et al.*, 1990). Por outro lado, a administração de naloxona (um inibidor de opioides) em ratos produziu uma redução significativa na analgesia após o exercício de natação, com um efeito proporcionalmente maior em doses mais intensas de exercício (BODNAR *et al.*, 1978). No entanto, mesmo a administração de naloxona em doses suficientemente elevadas para bloquear completamente o efeito analgésico causada pelos opioides não foi suficiente para remover totalmente os efeitos hipalgésicos do exercício físico, o que sugere o envolvimento concomitante de outros mecanismos não-opioides.

A presença de receptores canabinoides em áreas responsáveis pelo processamento de dor no cérebro e na medula espinhal (HERKENHAM *et al.*, 1991; TSOU *et al.*, 1998) indica que *canabinoides endógenos* também contribuem para o controle e a transmissão da dor no sistema nervoso central (HOHMANN; SUPLITA, 2006). De fato, estudos recentes têm confirmado o envolvimento de canabinoides endógenos na hipotalgia induzida pelo exercício (DIETRICH; MCDANIEL, 2004), com relatos de aumentos na concentração de endo-canabinoides circulantes proporcionais à intensidade do exercício (RAICHLLEN *et al.*, 2012; 2013).

O exercício físico também exerce um grande efeito na *expressão de citocinas pró-inflamatórias*, tais como tumor de fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha*, ou TNF-)

e interleucina 1 beta (do inglês, *interleukin 1 β* , ou IL-1 β), que estão fortemente associadas com o desenvolvimento e manutenção de condições de dor crônica (HODGES *et al.*, 2014). Em ratos, tanto exercícios de corrida em esteira quanto natação promovem reduções significativas em movimentos e expressões relacionados à dor e também auxiliam na restauração de níveis normais de citocinas pró-inflamatórias (TNF-, IL-1 β e IL-6) nos nervos periféricos e na espinha dorsal (CHEN *et al.*, 2012; LÓPEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2015). Além disso, o exercício também influencia indiretamente a concentração de citocinas inflamatórias, modulando a concentração de macrófagos. Por exemplo, foi demonstrado que exercício de corrida em esteira reduz o número de macrófagos M1 (que libera citocinas pró-inflamatórias), ao mesmo tempo em que aumenta o número de macrófagos M2 (que produz citocinas anti-inflamatórias). Esses efeitos nas citocinas e macrófagos auxiliam na regeneração de nervos lesionados e na analgesia em modelos animais de dor neuropática (BOBINSKI *et al.*, 2011). Além disso, o músculo esquelético em si é um órgão endócrino ativo, *liberando mioquinas* que provavelmente contribuem para os efeitos benéficos do exercício. Em particular, demonstrou-se que os níveis de IL-4 (que induz a ativação de macrófagos M2) aumentam com a contração dos músculos durante a corrida (ROSA NETO *et al.*, 2011). Além disso, a corrida em esteira também modula os níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina na espinha dorsal de ratos (GERIN *et al.*, 2011), o que certamente influencia a percepção de dor.

Um aumento na atividade de *centros corticais relacionados à sensação de recompensa* também tem sido reportado após o exercício – novamente com efeitos mais intensos associados a exercícios vigorosos, como corrida. Em particular, demonstrou-se que o sistema de recompensa mesolímbico está envolvido na percepção e modulação da dor (MITSU; ZACHARIOU, 2016), pois deficiências nos níveis de dopamina nessas regiões exacerba a intensidade da dor (SAADÉ *et al.*, 1997). Em ratos, foi observado um aumento na atividade do sistema de recompensa mesolímbico após 6 semanas de prática regular de exercício de corrida (GREENWOOD *et al.*, 2011). Curiosamente, efeitos mais fortes foram observados durante a corrida voluntária do que durante o exercício forçado (SHEAHAN *et al.*, 2015), o que sugere um efeito especialmente benéfico do exercício voluntário nos circuitos neurais de recompensa (BRENÉ *et al.*, 2007). Exercício físico regular também reduz comorbidades secundárias como depressão e ansiedade (DUNN *et al.*, 2005), comumente presentes em indivíduos com dor crônica.

Outro potencial mecanismo identificado envolve *interações entre os sistemas nociceptivo e cardiovascular* (KOLTYN; UMEDA, 2006). Por exemplo, a regulação da dor e o controle da pressão arterial envolvem vias similares, incluindo núcleos no tronco encefálico (LOVICK, 1993), neurotransmissores (e.g. monoaminas) e neuropeptídeos (e.g. opioides) (GHIONE, 1996). Além disso, a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentam durante o exercício aeróbico e isométrico, e essas elevações têm sido associadas

a alterações na sensibilidade a estímulos dolorosos (GHIONE, 1996; GHIONE *et al.*, 1985). No entanto, poucos estudos avaliaram direta e sistematicamente a relação entre a pressão arterial e a hipotalgesia induzida pelo exercício (UMEDA *et al.*, 2010), e assim ainda são necessários mais estudos para confirmar (ou refutar) a relevância destes mecanismos.

Apesar dos efeitos amplamente benéficos do exercício físico no tratamento de dor crônica, os efeitos de hipotalgesia induzida por exercício são mais modestos em estudos que compararam populações de pacientes com indivíduos saudáveis, e a variabilidade nos resultados também é maior (POLASKI *et al.*, 2019). Essa maior variabilidade é em grande parte devido a diferenças no tipo de condição de dor. Em geral, os efeitos analgésicos do exercício são observados consistentemente em indivíduos com dor crônica localizada e quando o exercício envolve apenas músculos não dolorosos. Por exemplo, foram observados efeitos hipotalgésicos semelhantes em indivíduos saudáveis e pacientes com dor lombar após 25 minutos de bicicleta ergonômica (HOFFMAN *et al.*, 2005). Adicionalmente, pacientes com dor crônica no ombro apresentaram menor sensibilidade à dor após exercício isométrico do quadríceps, enquanto contrações do ombro (dolorido) exacerbaram a intensidade da dor (LANNERSTEN; KOSEK, 2010). Embora essa exacerbação aguda da dor durante exercícios possa apresentar uma barreira ao introduzir um novo programa de exercício para o tratamento de pacientes, a prática regular de atividade física ajuda a impedir o desenvolvimento de dor crônica

a longo prazo (BRITO; RASMUSSEN; SLUKA, 2017; SLUKA *et al.*, 2013).

Em contraste, em pacientes com condições de dor crônica generalizada, tais como fibromialgia, o efeito de hipoalgesia induzida por exercício pode ser inibido completamente (VIERCK *et al.*, 2001). Ao invés disso, esses pacientes demonstram um aumento na sensibilidade à dor (*hiperalgesia*) durante e após a prática de exercícios físicos (LANNERSTEN; KOSEK, 2010; STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005). Exercício físico aeróbico vigoroso também causa hiperalgisia em indivíduos com síndrome da fadiga crônica (MEEUS *et al.*, 2010). Os mecanismos responsáveis pelos efeitos hiperalgésicos do exercício nesses pacientes com dor generalizada ainda permanecem incertos, mas foi sugerido que sejam causados por anormalidades no processo de inibição descendente ou por ativação excessiva dos aferentes nociceptivos musculares (STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005).

1.5 Modelo biopsicossocial no estudo da dor

Visões tradicionais, baseadas na dualidade entre o corpo e a mente, acreditavam que a dor crônica poderia ser provocada ou por fatores biológicos ou psicológicos, sendo estes mutuamente excludentes. No entanto, essa visão dualista está gradualmente dando lugar a modelos mais sofisticados de estudo da dor, que reconhecem uma forte integração entre estes processos e que, em alguns casos, fatores biológicos e psicológicos podem envolver mecanismos fisiológicos semelhantes no sistema nervoso central (LUMLEY *et al.*, 2011). De fato, vem se tornando cada vez mais claro que, para compreender o desenvolvimento e as consequências funcionais associadas a condições de dor crônica, é necessária a avaliação e integração de informações sobre a patofisiologia (bio), fatores psicológicos (psico) e sociais (social) a respeito do paciente (ver Figura 2).

Figura 2: Modelo biopsicossocial no estudo da dor crônica.



Fonte: Adaptado de Rankin (2020).

Esse modelo reconhece que fatores biológicos interagem com fatores psicológicos e sociais. Assim, a experiência da dor e a progressão da condição podem ser fortemente influenciadas por emoções, crenças e atitudes do paciente em relação à dor, e por interações sociais do paciente com parentes e cuidadores.

Cada vez mais vem sendo reconhecido que o *estresse psicológico* está fortemente relacionado com (e pode predispor) condições de dor persistente. Por exemplo, pacientes com osteoartrite crônica demonstram um aumento na atividade de regiões corticais envolvidas no processamento do medo e emoções, como o córtex cingulado, o tálamo e a amígdala (KULKARNI *et al.*, 2007). Curiosamente, dor induzida experimentalmente por alguns minutos não afetou a atividade dessas regiões. Em ratos, a sensibilização induzida nos neurônios da amígdala por meio de fortes estímulos de dor contribui para atitudes negativas persistentes com relação à dor em animais com artrite (NEUGEBAUER *et al.*, 2009), enquanto injeções de morfina na amígdala suprimem as respostas emocionais dos ratos a um estímulo doloroso (NANDIGAMA; BORSZCZ, 2003). Além disso, a estimulação da porção dorso-medial do núcleo ventromedial do hipotálamo (envolvido na defesa inata a ameaças, incluindo dor) provoca comportamentos emocionais semelhantes aos observados durante a dor em ratos, e a manipulação de neurotransmissores inibitórios no interior dessa estrutura altera a resposta emocional dos animais à dor induzida por choques elétricos (BORSZCZ, 2006).

Diferentes estudos foram projetados para tentar dissociar os efeitos do medo e da ansiedade na experiência da dor. O *medo* é geralmente provocado por uma ameaça real ou iminente e tende a despertar respostas ativas, como fuga ou proteção da área dolorida. Em contraste, a *ansiedade* é normalmente iniciada por antecipação a uma ameaça potencial, e é caracterizada por hipervigilância e respostas defensivas mais “passivas”. Foi demonstrado que o medo de um estímulo doloroso pode inibir a dor em seres humanos e animais através da ativação de opioides endógenos, enquanto a ansiedade normalmente aumenta a intensidade da dor (RHUDY; MEAGHER, 2000). Não obstante, experiências repetidas de medo e estresse podem provocar ansiedade por antecipação, contribuindo assim para a dor persistente. Por exemplo, ratos exibem um aumento de longo prazo na sensibilidade à dor quando expostos a exercícios forçados de natação, a situações de “derrota social”, a ambientes e lugares não-familiares, ao frio, a barulhos de alta intensidade ou ao isolamento (ANDRE *et al.*, 2005; KHASAR; GREEN; LEVINE, 2005; SUAREZ-ROCA *et al.*, 2008), mas o tratamento prévio desses animais com diazepam para reduzir a ansiedade evitou esse aumento na sensação de dor induzido pelo estresse (ANDRE *et al.*, 2005).

Resultados similares foram observados em estudos com seres humanos: o estresse associado com a expectativa de um estímulo forte de dor causou um aumento na sensibilidade à dor, e este aumento foi acompanhado por um aumento da atividade no córtex cingulado anterior (BENEDETTI *et al.*, 2007).

Similarmente aos estudos com animais, a administração de Diazepam reduziu tanto a ansiedade quanto a sensibilização à dor (BENEDETTI *et al.*, 2006). Estudos em pacientes com dor crônica revelam também que altos níveis de ansiedade estão relacionados não só com uma maior intensidade da dor, mas também com complicações pós-cirúrgicas (DE GROOT *et al.*, 1997) e com o número de dias de internação hospitalar (PAVLIN *et al.*, 1998). Além disso, a prevalência de adversidades na infância (por exemplo, divórcio dos pais, conflito familiar, abuso sexual ou físico) e conflitos na idade adulta é significativamente mais elevada em pacientes com enxaqueca (SUMANEN *et al.*, 2007), dor pélvica (MELTZER-BRODY *et al.*, 2007) e fibromialgia (IMBIEROWICZ; EGLE, 2003) comparado a pessoas assintomáticas. Corroborando, uma meta-análise incluindo dados de diversos estudos, identificou-se abuso e negligência na infância como fatores de alto risco no desenvolvimento de condições de dor crônica na idade adulta (DAVIS; LUECKEN; ZAUTRA, 2005).

Adicionalmente, vem sendo cada vez mais reconhecida a influência de pensamentos e atitudes negativas com relação à dor, como catastrofização e cinesiofobia, para o desenvolvimento de condições de dor crônica. A *catastrofização* se refere à tendência de se refletir e “ruminar” a respeito da sensação de dor, e a um sentimento de impotência com relação à dor (QUARTANA; CAMPBELL; EDWARDS, 2009). Altos níveis de catastrofização foram associados a um aumento na sensibilidade à dor durante episódios de dor aguda (VAN

DEN BUSSCHE *et al.*, 2007), bem como ao desenvolvimento e agravamento de condições de dor crônica, como doenças reumáticas (EDWARDS *et al.*, 2006), dor pélvica (TRIPP *et al.*, 2006) e dores de cabeça (DRAHOVZAL; STEWART; SULLIVAN, 2006), entre outros. Em crianças, um alto nível de catastrofização foi identificado como um fator preditor significativo dos níveis de dor, incapacidade funcional e qualidade de vida mais tarde durante a infância e a adolescência (TRAN *et al.*, 2015), e no desenvolvimento de dor persistente no início da idade adulta (WALKER *et al.*, 2012). Igualmente importante, altos níveis de pensamento catastrófico dos pais em relação à condição de dor de seus filhos estão associados a uma maior tendência a restringir as atividades de seus filhos (LEWANDOWSKI *et al.*, 2010). Por outro lado, crianças cujos pais demonstram níveis mais altos de flexibilidade psicológica tendem a relatar níveis mais baixos de comprometimento da forma física, menos sintomas depressivos e uma maior aceitação da própria dor (WALLACE *et al.*, 2015).

Cinesiofobia, também conhecida como “comportamento de medo e evitação”, é um aspecto da ansiedade relacionada à dor, e se refere particularmente a mudanças na execução de certos movimentos por medo de dor ou lesão (VLAEYEN; LINTON, 2000). Em pacientes com dor lombar aguda, escores elevados em uma escala de cinesiofobia foram associados com altos níveis de dor e incapacitação (SWINKELS-MEEWISSE *et al.*, 2003), e foram identificados como o mais forte fator preditor de incapacidade funcional em um *follow-*

-up de 3 anos – mais forte do que a própria intensidade da dor (SWINKELS-MEEWISSE *et al.*, 2006). Muitas vezes, esses padrões psicológicos de ansiedade e medo fazem com que pacientes com dor crônica evitem exercícios e outras atividades físicas importantes para o seu tratamento (THOMAS; FRANCE, 2007), o que contribui para problemas associados ao desuso muscular e deficiência, e também aumenta o risco de perpetuar a sensação de dor.

Pacientes com dor crônica frequentemente relatam o *desejo de expressar* sentimentos e emoções relacionados à dor, mas também *medo das consequências* de fazê-lo. Essa ambivalência sobre a expressão emocional pode causar sentimentos de frustração e raiva, e vem sendo associada a avaliações afetivas mais intensas em pacientes com dor lombar crônica (CARSON *et al.*, 2007). Por exemplo, pacientes que suprimem expressões de raiva apresentam níveis mais altos de dor do que aqueles que expressam e discutem pensamentos e sentimentos de raiva com outras pessoas (VAN MIDDENDORP *et al.*, 2010). Em pessoas saudáveis, a supressão da raiva está associada a uma menor tolerância à dor e a níveis de dor mais intensos em resposta a um mesmo estímulo doloroso (QUARTANA; YOON; BURNS, 2007). Tomados em conjunto, esses estudos sugerem que a falha em encontrar formas saudáveis de expressar raiva e frustração pode exacerbar a experiência da dor.

Felizmente, um foco cada vez maior vem sendo dado à pesquisa sobre os efeitos benéficos de *estados emocionais positivos* e *atitudes saudáveis* em relação à dor. Em seres humanos,

uma redução na sensibilidade à dor foi observada em associação com uma maior ativação de circuitos de recompensa no cérebro ao ouvir uma música agradável (BLOOD; ZATORRE, 2001), ao visualizar imagens de um parceiro romântico (YOUNGER *et al.*, 2010) e associada ao orgasmo sexual (BIANCHI-DEMICHELI; ORTIGUE, 2007). Em pacientes com dor lombar, a prática de meditação em *mindfulness* (comumente traduzido como “atenção plena”) por oito semanas resultou em melhorias significativas nos níveis de aceitação da dor, na capacidade de executar atividades diárias, e na função física de uma maneira geral (MORONE; GRECO; WEINER, 2008). No entanto, melhorias bem menores foram observadas ao aplicar este programa a pacientes com condições de dor generalizada, como fibromialgia (SCHMIDT *et al.*, 2011). Nesses casos, resultados mais eficazes parecem exigir a aplicação de intervenções mais intensivas de consciência emocional, incluindo exercícios de escrita, meditação em *mindfulness* e informação sobre os vínculos entre estresse e dor (HSU *et al.*, 2010).

Muitas vezes, a comunicação entre pacientes com dor crônica e seus cuidadores, sejam profissionais de saúde ou familiares, é complicada devido às atitudes negativas dos pacientes em relação à sua própria condição. Certas interações sociais podem influenciar fortemente a experiência do paciente, incluindo comunicação emocional entre paciente e cuidador, empatia interpessoal, apego e rejeição social (LUMLEY *et al.*, 2011). Se cuidadores (especialmente familiares) não estabelecerem uma *comunica-*

ção emocional adequada com os pacientes, podem sofrer excessivamente ao ver seus entes queridos sofrerem com a dor (GOUBERT, L., *et al.*, 2005), o que pode afetar sua capacidade de estimar com precisão os níveis reais de dor e incapacidade física dos pacientes (CANO; JOHANSEN; FRANZ, 2005). Isso pode causar conflitos tanto para os cuidadores (MARTIRE *et al.*, 2006) como para os pacientes (CREMEANS-SMITH *et al.*, 2003), uma vez que a própria atitude negativa dos observadores sobre a dor do paciente influencia como o paciente responde a essa dor: quando cuidadores apresentam um padrão de superproteção ou crítica excessiva, pacientes relatam níveis mais altos de dor, angústia e incapacidade física (ROMANO *et al.*, 2000).

Trabalhos recentes revelaram também a importância da *empatia* na relação entre pacientes e cuidadores, e sugerem que escutar e compreender o paciente com atenção e empatia pode ser tão importante como a própria resposta à angústia emocional do paciente (CANO; BARTERIAN; HELLER, 2008). Ao assistir a vídeos de outras pessoas sentindo dor, observadores que reportaram elevados níveis de empatia avaliaram a dor observada como sendo mais intensa do que aqueles com menor empatia (GREEN *et al.*, 2009). Corroborando, estudos usando técnicas de imagem cerebral revelaram que tanto a experiência da dor quanto observar outras pessoas sofrendo lesões dolorosas ativam o córtex cingulado anterior e a ínsula anterior (OCHSNER *et al.*, 2008). Além disso, a intensidade dessas respostas corticais empáticas foram positivamente correlacionadas com a intensidade da dor obser-

vada (SAARELA *et al.*, 2007). Modelos em animais também confirmam o importante papel da ligação de empatia: ratos exibem comportamentos similares ao de dor ao presenciar outros ratos sentindo dor quando estes são seus companheiros de gaiola, mas não quando a dor é aplicada a ratos com quem não compartilham a gaiola (LANGFORD *et al.*, 2006). No entanto, a pesquisa sobre empatia no contexto da dor ainda é relativamente recente, e o termo é livremente usado em diferentes contextos, incluindo a compreensão da experiência de dor em outro indivíduo, a estimativa precisa do nível de dor em outrem, sentimentos de preocupação e simpatização, ou respostas aos processos cognitivos e emocionais (LUMLEY *et al.*, 2011) – e o uso desse termo em tantos cenários distintos dificulta a generalização desses resultados.

Se por um lado a conexão com empatia entre pacientes e cuidadores traz melhoras na experiência de dor, sentimentos de *insegurança com relação aos pais ou cuidadores*, como sentimentos de medo, aversão ou evitação, têm sido identificados como fatores de risco para adaptações negativas no quadro de pacientes, incluindo aumento na intensidade da dor. Por exemplo, crianças reagem de maneira semelhante à dor e à separação dos cuidadores (WALSH; SYMONS; MCGRATH, 2004). Além disso, os pacientes com dor crônica que sentem uma conexão mais fraca com seus cuidadores relatam limiares de dor mais baixos (isto é, maior sensibilidade à dor), níveis mais altos de estresse, depressão e catatofização, além de redução na capacidade de controlar ou reduzir a intensidade da própria dor (MEREDITH; STRONG;

FEENEY, 2006), enquanto aqueles que se sentem mais fortemente ligados e suportados por seus cuidadores relatam níveis mais baixos de dor e uma maior capacidade de encarar a dor como um desafio e não como uma ameaça (MEREDITH; STRONG; FEENEY, 2005). Além disso, sentimentos de *rejeição social* também podem exacerbar experiências de sofrimento e dor. Um estudo manipulou esse efeito usando um jogo virtual de arremesso de bola, onde se permitia manipular o jogo de tal forma que os participantes fossem sistematicamente incluídos ou excluídos do jogo. Indivíduos que expressaram maior angústia em resposta à rejeição social relataram também níveis mais altos de dor à aplicação subsequente de estímulos de calor dolorosos (EISENBERGER *et al.*, 2006).

Apesar de um grande corpo de evidência suportar a estrutura de um modelo biopsicossocial para o estudo da dor, algumas limitações importantes devem ser destacadas. Primeiro, exceto por estudos de imagem cerebral, a maioria dos resultados se baseia em correlações ou associações entre medidas autorreferidas de emoções e dor, isto é, nas respostas dos próprios indivíduos a questionários padronizados. Apesar de os questionários proverem medidas objetivas, as respostas dos indivíduos refletem também a percepção (inerentemente subjetiva) dos indivíduos sobre si mesmos e sua relação com a dor. Além disso, associações e correlações não podem ser usadas para implicar causalidade, e podem ser interpretadas de maneiras diferentes. Em segundo lugar, a maior parte desses estudos foram realizados seguindo um design de experimento transversal, e até mes-

mo alguns estudos clínicos controlados e randomizados envolvem intervenções multifacetadas e condições de controle relativamente fracas (por exemplo, lista de espera), o que dificulta as conclusões sobre a influência de um determinado mecanismo. Terceiro, existe grande variabilidade entre os estudos quanto ao nível da associação entre fatores emocionais e a dor. Finalmente, questionários padronizados usados para quantificar emoções como catastrofização, medo e ansiedade contêm itens que se sobrepõem com parâmetros de dor, o que pode inflar a força dessas associações. Embora tecnicamente difíceis, essas limitações demonstram a importância de se desenvolver e validar métodos eficazes para avaliar com segurança a contribuição de fatores psicológicos e sociais para a experiência da dor.

2. Modelos de adaptações motoras à dor

Compreender como a dor afeta a maneira como nos movemos pode nos ajudar a entender a *pato-fisiologia* de condições de dor crônica e, em última instância, como lidar com elas e tratá-las, restaurando padrões de movimento saudáveis. A interação entre o *input* sensorial e a resposta motora tem uma grande relevância clínica, e diferentes teorias foram propostas para explicar os efeitos da dor nos níveis de ativação muscular e na execução de movimentos.

2.1 Modelo do ciclo vicioso

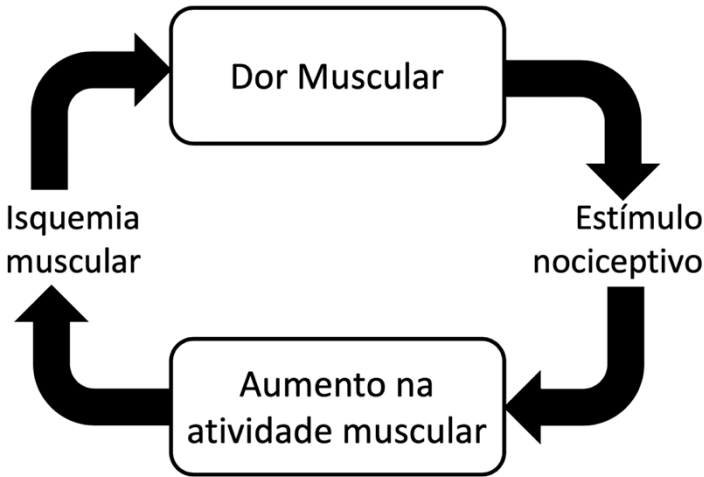
O modelo do “ciclo vicioso”, originalmente proposto por Travell e colaboradores (1942), propõe que a dor provoca um aumento sistemático na atividade dos músculos

doloridos, o que pode ser acompanhado por espasmos musculares espontâneos (ver Figura 3). Este aumento na ativação muscular provoca isquemia por compressão vascular e acumulação de subprodutos metabólicos (ROLAND, 1986). Por sua vez, a acumulação de subprodutos metabólicos estimula aferentes nociceptivos dos grupos III e IV que,

através da facilitação de neurônios motores gama, aumentam a sensibilidade dos fusores musculares e na rigidez muscular, mediada por circuitos reflexos (SIMONS; MENSE, 1998). O aumento da atividade dos fusores musculares primários aumentariam então a excitabilidade dos neurônios motores que se projetam no músculo primário, perpetuando assim um ciclo vicioso.

Figura 3: Modelo do ciclo vicioso

Modelo do Ciclo Vicioso



Fonte: Adaptado de Arendt-Nielsen et al. (2009)

Este modelo propõe que o estímulo nociceptivo causa um aumento da atividade muscular, resultando em isquemia e acumulação de subprodutos metabólicos. O acúmulo de subprodutos metabólicos, por sua vez, causa dor através da ativação de aferentes nociceptivos, fechando assim um ciclo vicioso que resulta na ativação excessiva dos músculos ao redor da área dolorida.

Essa formulação é consistente com observações de que a estimulação dos aferentes musculares dos gru-

pos III e IV (i.e. nociceptores) excita neurônios fusimotora dinâmicos e estáticos, aumentando assim a sensibilidade dos aferentes de fusores musculares primários e secundários (JOHANSSON; SOJKA, 1991). Além disso, o aumento na atividade de aferentes secundários leva a uma maior excitação dos neurônios motores gama. Em casos em que o *input* nociceptivo se torna persistente, respostas anormais de neurônios na espinha dorsal também podem influenciar positivamente os neurônios motores gama, levando ao aumento do impulso fusi-

motor e à sensitização dos fusores musculares (HALL; QUINTNER, 1996). Observações similares foram realizadas em diferentes modelos animais de dor experimental, com estudos reportando aumento na atividade de aferentes primários e secundários dos fusores após a aplicação de diferentes mediadores químicos no tecido muscular, incluindo glutamato, cloreto de potássio, ácido láctico, bradicinina e serotonina (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a; DJUPSJÖBACKA *et al.*, 1995; DJUPSJÖBACKA; JOHANSSON; BERGENHEIM, 1994).

Apesar de sua simplicidade, este modelo inicialmente recebeu considerável suporte de resultados de estudos em animais e observações clínicas (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a; FLOR *et al.*, 1983; WALL; WOOLF, 1984). De fato, existe ampla evidência tanto de estudos clínicos quanto experimentais que suportam “um braço” do modelo, mais especificamente, de que a atividade muscular sustentada pode causar dor (NOUWEN, 1983). Sessões diárias de 15 minutos de contrações da mandíbula a 25% da força máxima ao longo de cinco dias gera sintomas de dor semelhantes aos demonstrados por pacientes com disfunção temporomandibular (GLAROS; BURTON, 2004; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1996). No entanto, evidência para o “outro braço” do modelo, isto é, de que a dor aumenta a atividade muscular, é limitada. Estudos em ratos demonstraram aumentos transitórios na amplitude de reflexos nos músculos da mandíbula após a aplicação de substâncias algésicas no músculo (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998a). Além disso, o sucesso observado no tratamento da dor musculoesquelética com relaxan-

tes musculares parece concordar com as premissas deste modelo, onde a quebra do ciclo de tensão muscular pode servir para tratar a dor (STERLING; JULL; WRIGHT, 2001).

No entanto, questões importantes questionam a validade deste modelo. Primeiro, registros de microneurografia dos fusores motores não mostram aumento na taxa de disparo destes aferentes durante a dor experimental, indicando que a presença de dor muscular por si só não causa um aumento na ativação dos circuitos fusimotores (BIRZNIEKS; BURTON; MACEFIELD, 2008). De fato, foi demonstrado que a atividade dos fusores musculares não é diretamente facilitada pela nocicepção muscular, mas sim indiretamente por uma alteração na sensibilidade do fusor, o que afeta a função proprioceptiva (GRAVEN-NIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2009). Segundo, aumentos duradouros na sensibilidade de reflexos motores foram observados apenas em estudos envolvendo animais descerebrados ou espinalizados (WOOLF, 1984). Em animais com a medula espinhal e as conexões corticais intactas, a estimulação de dor normalmente evoca apenas aumentos de curta duração na atividade muscular (CAIRNS; SESSLE; HU, 1998b; SESSLE, 2000; YU *et al.*, 1995). Em alguns casos, demonstrou-se que a estimulação de alta intensidade das fibras C (receptores nociceptivos) na verdade reduz a excitabilidade de circuitos reflexos (GOZARIU *et al.*, 1997). Terceiro, relatos de aumento voluntário na amplitude do sinal de EMG durante a dor em seres humanos são limitados, e a maioria das investigações utilizando modelos experimentais de dor

reportam ou uma diminuição ou nenhuma mudança na atividade muscular durante a experiência de dor (BANK *et al.*, 2013; FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997), enquanto outros estudos reportam apenas aumentos transitórios na atividade muscular, isto é, apenas imediatamente após o estímulo de dor, sem efeitos duradouros (SVENSSON *et al.*, 1998). Quarto, estudos em seres humanos reportam inibição das respostas do reflexo nociceptivo de retirada em resposta a estimulação dolorosa na pele (ANDERSEN *et al.*, 2000). Finalmente, melhoras no quadro clínico de pacientes com dor crônica frequentemente ocorrem sem serem acompanhadas de mudanças nos níveis de ativação dos músculos envolvidos (HOLROYD *et al.*, 1984).

2.2 Teoria clássica de adaptação à dor

Em contraste direto à hiperativação proposta pelo modelo do ciclo vicioso, a teoria clássica de adaptação à dor defende que, durante a dor, a atividade dos músculos que contribuem para a realização da tarefa (agonistas) é inibida, ao passo que a atividade dos músculos que se opõem ao movimento (antagonistas) é facilitada (LUND *et al.*, 1991). Essa teoria propõe que o *input* nociceptivo de aferentes dos grupos III e IV convergem em neurônios intermediários na medula espinal e no tronco cerebral que, por meio de mecanismos de *feedforward*, causam uma redução na excitabilidade dos neurônios motores (LUND *et al.*, 1991). Embora a teoria não explique claramente os mecanismos envolvidos,

ela propõe que a redução na atividade dos músculos agonistas resulta em movimentos mais curtos, mais lentos, ou mais fracos, em uma tentativa de proteger a região dolorosa da ameaça mais dor ou possível lesão.

Desde a sua formulação, a teoria clássica de adaptação à dor recebeu o suporte de muitos estudos – particularmente estudos em seres humanos utilizando modelos experimentais de dor. Durante contrações musculares envolvendo máxima força voluntária, reduções na força máxima são consistentemente observadas em pacientes com dor crônica (BÄCKMAN *et al.*, 1988) e em indivíduos saudáveis durante dor muscular experimental (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002), e essa redução está associada com uma redução no *input* enviado aos músculos agonistas e antagonistas envolvidos (SALOMONI *et al.*, 2016) (ver seção 1.1 deste capítulo). Além disso, durante contrações submáximas executadas sob o efeito de solução salina hipertônica (dolorosa), estudos repetidamente reportaram uma redução no nível de atividade dos músculos agonistas durante exercícios da mandíbula (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996), tronco (ZEDKA *et al.*, 1999), pescoço (FALLA *et al.*, 2006) e membros (FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN; GRAVEN-NIELSEN, 2005; GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997), com alguns estudos relatando um aumento concomitante na atividade dos músculos antagonistas (FALLA *et al.*, 2006). Ademais, estudos utilizando eletrodos de EMG intramusculares para registrar a atividade de unidades motoras individuais durante con-

trações isométricas demonstraram que a dor reduz as taxas de disparo das unidades motoras no músculo agonista (FARINA, D., 2004, 2005; FARINA, D., *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2000, 2004) e músculos sinérgicos (HODGES; ERVILHA; GRAVEN-NIELSEN, 2008) envolvidos. Curiosamente, ao aplicar diferentes intensidades de dor aos mesmos indivíduos (um design intrassujeito), foi demonstrado que a magnitude da redução na taxa de disparo das unidades motoras é proporcional à intensidade da dor (FARINA, D., *et al.*, 2004). Essas mudanças na coordenação muscular podem modificar a maneira pela qual uma tarefa ou movimento é realizado. Estudos na mandíbula demonstraram uma redução consistente na velocidade e na amplitude dos movimentos durante a dor induzida no músculo masseter (MICHELOTTI; FARELLA; MARTINA, 1999; STOHLER, 1999; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996, 1998). Durante a marcha, uma injeção de solução salina hipertônica (dolorosa) nos músculos da panturrilha resultou na diminuição da atividade muscular durante as fases em que o músculo agia como agonista, e no aumento da atividade deste quando agindo como antagonista (GRAVEN-NIELSEN; SVENSSON; ARENDT-NIELSEN, 1997).

No entanto, o elemento chave da teoria de adaptação à dor é uma inibição uniforme do impulso motor enviado aos músculos dolorosos, ou que produzem um movimento doloroso. Apesar de ter recebido amplo suporte, estas alterações na atividade muscular em resposta à dor não são sempre observadas. Os resultados de diversos estudos

nas últimas duas décadas vêm consistentemente sugerindo que a dor geralmente causa adaptações mais complexas do que uma simples inibição homogênea dos músculos, e que na maioria dos casos essa adaptação depende do contexto em que a tarefa está sendo executada (HODGES; TUCKER, 2011). Ao contrário da inibição dos agonistas e facilitação dos antagonistas proposta por esta teoria, um grande número de estudos utilizando modelos experimentais de dor têm reportado um aumento na atividade dos músculos agonistas durante contrações da mandíbula (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996), tronco (HODGES *et al.*, 2013; VAN DIEËN; SELEN; CHOLEWICKI, 2003), braço (ERVILHA *et al.*, 2004a) e dedo (DEL SANTO *et al.*, 2007) durante a dor. Além disso, outros estudos reportam diminuição da atividade dos músculos antagonistas (ERVILHA *et al.*, 2004a), ou ainda nenhuma alteração nos músculos agonistas ou antagonistas (BIRCH *et al.*, 2000) durante condições dolorosas. Em outros casos, foi observada redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas, sem qualquer alteração significativa na amplitude ou aceleração do movimento (ERVILHA *et al.*, 2004b).

É importante notar que a maior parte da evidência que suporta a teoria clássica da adaptação à dor vem de estudos que registram a atividade muscular usando eletrodos de EMG de superfície (HODGES; TUCKER, 2011). Em contraste, usando eletrodos de EMG intramusculares, registros de unidades motoras individuais durante dor muscular revelam alterações não-uniformes na ati-

vidade muscular comparada a condições isentas de dor, envolvendo a inibição de algumas unidades motoras e o recrutamento de novas unidades motoras, indicando pequenos desvios na ordem de recrutamento para permitir a manutenção do mesmo nível de força (TUCKER *et al.*, 2009; TUCKER; HODGES, 2009), o que pode alterar a direção do vetor de força resultante (TUCKER; HODGES, 2010). Corroborando, registros diretos das propriedades da membrana de neurônios motores de animais mostram uma combinação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios em resposta a estímulos de aferentes nociceptivos musculares (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1981). Mais recentemente, investigações usando matrizes bidimensionais de eletrodos de EMG de superfície demonstraram uma redistribuição espacial sistemática na atividade nos músculos trapézio e masseter durante a dor (CASTROFLORIO *et al.*, 2011; FALLA; FARINA, D.; GRAVENNIELSEN, 2006; MADELEINE *et al.*, 2006), ou seja, a atividade muscular se reduz em certas áreas e aumenta em outras – rejeitando ainda mais a ideia de uma inibição homogênea.

2.3 Teoria contemporânea de adaptação motora à dor

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm relatado adaptações motoras

à dor que não podem ser explicadas pelas teorias apresentadas até agora, o que questiona a validade desses modelos para explicar a resposta motora à dor. Essas inconsistências não suportam as previsões de inibição uniforme (teoria clássica de adaptação à dor) ou facilitação (ciclo vicioso) dos músculos envolvidos em uma tarefa ou movimento doloroso. Ao invés disso, estudos recentes sugerem que as adaptações à dor são mais complexas, e podem variar dependendo dos músculos envolvidos e da tarefa executada (HODGES; TUCKER, 2011).

Recentemente, uma nova teoria de adaptação à dor foi proposta com base em observações clínicas e experimentais (HODGES, 2011; HODGES; TUCKER, 2011). Ao invés de uma teoria direta da resposta motora à dor, esta teoria baseia-se em cinco elementos principais (ver Tabela 1): as adaptações à dor i) envolvem uma redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo; ii) alteram o comportamento biomecânico da tarefa executada; iii) se destinam a proteger a região dolorida contra dor adicional ou possível lesão, ou de uma potencial ameaça de dor ou lesão; iv) envolvem alterações em diferentes níveis do sistema motor, que podem ser complementares, aditivas ou competitivas; e v) podem oferecer benefícios a curto prazo, mas carregam também potenciais consequências a longo prazo.

Tabela 1: Teoria contemporânea de adaptação motora à dor

Ponto chave	Evidência
I. Redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na taxa de ativação das unidades motoras; - (Pequena) mudança na ordem de recrutamento; - Redistribuição da carga entre músculos sinergistas e antagonistas; - Reorganização espacial da atividade em certos músculos; - Aumento na co-contração, em alguns casos.
II. Alterações no comportamento mecânico	<ul style="list-style-type: none"> - Proteção da área dolorida; - Mudanças na direção do vetor força resultante; - Redução na amplitude, velocidade e força do movimento; - Aumento na rigidez das juntas ou do tronco.
III. Proteção contra dor adicional ou possível lesão	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento na resposta do reflexo de retirada nociceptivo; - Imobilização ou proteção da área dolorida; - Mudanças no foco de atenção.
IV. Alterações em diferentes níveis do sistema motor	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento na excitabilidade dos aferentes nociceptivos; - Sensitização central; - Mudanças na representação cortical do músculo dolorido; - Alterações voluntárias no planejamento motor.
V. Benefícios a curto prazo, mas potenciais consequências a longo prazo	<ul style="list-style-type: none"> - Proteção da região dolorida pode sobrecarregar outras estruturas; - Estratégia de proteção pode ser metabolicamente ineficiente; - Redução na variabilidade do movimento; - Perpetuação de estratégias subótimas.

Fonte: adaptado de HODGES; TUCKER (2011).

Essa teoria é baseada em cinco elementos-chave baseados em estudos clínicos e experimentais. Ela fornece uma estrutura inclusiva para compreender as adaptações de dor em suas várias formas possíveis.

2.3.1 Redistribuição da atividade entre músculos e entre regiões do mesmo músculo

Essa teoria sugere que o objetivo das adaptações motoras à dor é proteger

a parte dolorosa de mais dor ou de lesão. No entanto, ao invés de uma inibição homogênea na atividade muscular, essa nova teoria propõe que a resposta pode variar dependendo de fatores como a tarefa executada e a origem da dor. De fato, estudos mostram que as adaptações à dor podem envolver redução na atividade muscular durante movimentos dolorosos (SVENSSON; HOUE; ARENDT-NIELSEN, 1997), aumento da atividade muscular, como observado em trabalha-

dores de escritório executando tarefas repetitivas (JOHNSTON *et al.*, 2008), ou qualquer combinação de ambos.

Consistentes observações de redução na taxa de disparo de neurônios motores são comumente interpretadas como suportando a ideia de uma redução homogênea no nível de ativação dos músculos doloridos (FARINA, D., *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2000). No entanto, em resposta ao sinal reduzido, o que permite a manutenção do mesmo nível de força é o recrutamento de uma nova população de unidades motoras, diferente daquela usada antes do estímulo de dor, incluindo a inibição de algumas unidades e o recrutamento de novas unidades motoras (TUCKER; HODGES, 2009). Esta forma de adaptação não poderia ocorrer com uma inibição ou facilitação uniforme, e pode ser explicada por i) facilitação seletiva de unidades motoras maiores e mais fortes para aumentar a taxa de desenvolvimento de força, ou por ii) uma redistribuição espacial da atividade muscular para ativar preferencialmente as fibras musculares com uma direção de força específica, potencialmente modificando a distribuição de carga na área dolorosa. Essas adaptações são mediadas por um equilíbrio desigual nos estímulos excitatórios e inibitórios de aferentes nociceptivos (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1979). Por exemplo, estímulos de dor aplicados à mão aumentam a capacidade de resposta dos músculos da mão à estimulação magnética sobre o córtex motor correspondente e, simultaneamente, diminuem a capacidade de resposta dos músculos próximos do braço (KOFLENER *et al.*, 1998).

Em alguns casos particulares, a adaptação à dor envolve uma redistribuição espacial sistemática na atividade de certos músculos (FALLA; ARENDT-NIELSEN; FARINA, D., 2009; MADELEINE *et al.*, 2006). Registros feitos com matrizes bidimensionais de eletrodos de EMG mostram que injeção de solução salina hipertônica no músculo trapézio causa um desvio caudal na distribuição da atividade deste músculo – ou seja, a atividade da parte superior do músculo é reduzida, enquanto a da parte inferior é aumentada (MADELEINE *et al.*, 2006). Estudos subsequentes no mesmo músculo relataram adaptações semelhantes independentemente se a dor foi induzida na parte superior ou inferior do músculo trapézio, ou em ambas simultaneamente (FALLA; ARENDT-NIELSEN; FARINA, D., 2009). Em outros casos, pacientes com dor crônica desenvolvem uma tendência a usar uma espécie de “estratégia protetora hiperativa”, ativando grupos de músculos todos juntos na tentativa de proteger a área dolorosa, o que resulta em uma redução do controle refinado da coordenação muscular (ALLISON *et al.*, 2018; LINDSTRØM *et al.*, 2011). Por exemplo, ao realizar contrações isométricas do tronco ou do pescoço, os músculos de indivíduos saudáveis geralmente mostram uma direção preferida de ativação, isto é, os músculos flexores são mais ativos durante a flexão, e os extensores são mais ativos durante a extensão (ERIKSSON CROMMERT *et al.*, 2017; LINDSTRØM *et al.*, 2011). Em contraste, pacientes com dor crônica no pescoço tendem a aplicar uma estraté-

gia envolvendo forte coativação, na qual ambos os músculos flexores e extensores são ativados quase igualmente, independente da direção da força aplicada (LINDSTRØM *et al.*, 2011). Entretanto, embora a adaptação à dor possa ser sistemática e previsível em algumas situações, esse normalmente não é o caso quando se estuda sistemas fisiologicamente complexos, como o tronco. Há considerável redundância entre os músculos do tronco, e o objetivo de proteção pode ser alcançado por meio de diferentes estratégias possíveis (HODGES *et al.*, 2006a).

Em suma, as adaptações à dor na atividade muscular podem ser específicas à tarefa e ao indivíduo em questão, e provavelmente dependem da fonte do estímulo doloroso. Embora a enorme variedade de possíveis adaptações pode dar a impressão de que nenhum modelo pode explicá-lo, o argumento alternativo é de que cada indivíduo desenvolve uma estratégia de proteção que é único com base na experiência, antropometria, postura, tarefa, etc. No entanto, em algumas condições clínicas, pode ser possível identificar padrões de adaptação motora e relacioná-los a características do comportamento cognitivo. Por exemplo, diferentes grupos de pacientes com dor lombar foram identificados com base em suas respostas motoras à dor. O reconhecimento destes padrões distintos permite a classificação desses pacientes em subgrupos e a atribuição de regimes de tratamento específicos a cada grupo, o que vem demonstrando aumentar o sucesso de programas de reabilitação (O'SULLIVAN, 2005).

2.3.2 Alterações no comportamento mecânico

A proteção da área dolorosa pode ser alcançada por meio de diferentes estratégias motoras, e é provável que o resultado das mudanças na atividade muscular afete a execução da tarefa. Por exemplo, a direção do vetor resultante da força de extensão do joelho é alterada durante dor induzida no tecido adiposo infrapatelar (TUCKER; HODGES, 2010). Assim como as adaptações nas estratégias de ativação muscular em resposta à dor podem variar dependendo da tarefa executada, o mesmo ocorre com o comportamento mecânico resultante dessa estratégia específica. Isso pode incluir, mas não se limita a: i) remoção de parte do corpo da ameaça de dor ou lesão, conforme observado quando estímulos dolorosos modulam a resposta dos reflexos de retirada nociceptivos, facilitando os reflexos que protegem o local dolorido e inibindo aqueles que podem exacerbar o estímulo (CLARKE; HARRIS, 2004); ii) redução do deslocamento, velocidade e/ou força na região dolorosa do corpo, como visto em contrações da mandíbula durante dor muscular experimental (SVENSSON; ARENDT-NIELSEN; HOUE, 1996); ou iii) o enrijecimento de um segmento do corpo para impedir um movimento associado à dor (HODGES *et al.*, 2009a). Em cada um desses casos, o objetivo geral de proteção é alcançado através de comportamentos mecânicos distintos.

2.3.3 Proteção contra dor adicional ou possível lesão

Uma premissa fundamental dessa teoria é a de que as adaptações à dor visam proteger a região do corpo de dor adicional ou lesão, ou da potencial ameaça de dor ou lesão. No entanto, a teoria reconhece que existem muitas adaptações diferentes na estratégia motora que podem alcançar a proteção da região dolorosa do corpo. Por exemplo, a inibição dos músculos agonistas pode ser benéfica para reduzir a força voluntária e a amplitude do movimento em alguns casos. Ao descer um degrau, a atividade dos músculos glúteos geralmente precede o contato com os pés, para limitar a carga no quadril (ZAZULAK *et al.*, 2005). Essa ativação é mais forte e ocorre mais cedo quando a pessoa desce degraus altos (15cm) em comparação a degraus baixos (5cm) (HODGES; TSAO; SIMS, 2015). Consistente com a hipótese de uma natureza protetora da adaptação à dor, quando o contato do pé com o chão foi usado para ativar choques elétricos dolorosos nas costas, os participantes aumentaram o nível de ativação muscular durante o degrau de 5cm, passando a usar o nível de atividade normalmente reservado para o degrau de 15cm (HODGES; TSAO; SIMS, 2015). Esse aumento na atividade muscular pode contribuir para aumentar a rigidez e imobilizar a parte dolorosa. Outras possíveis estratégias de proteção à dor incluem redução dos limiares do reflexo de retirada (WOOLF; MCMAHON, 1985) e mudanças no foco da atenção (INGHAM *et al.*, 2011). Em todo caso, é importante notar que as adaptações de proteção podem ocorrer quando há uma lesão real (HODGES

et al., 2009c), dor real (HODGES *et al.*, 2003; HODGES; RICHARDSON, 1996), ou simplesmente antecipação à dor (MOSELEY; NICHOLAS; HODGES, 2004; TUCKER *et al.*, 2012).

2.3.4 Alterações em diferentes níveis do sistema motor

Adaptações à dor podem envolver alterações em diferentes níveis do sistema motor. Por exemplo, efeitos no nível espinhal podem ser mediados pelo *input* direto de aferentes nociceptivos nos neurônios motores (KNIFFKI; SCHOMBURG; STEFFENS, 1979) ou por mudanças funcionais na plasticidade da medula espinhal provocada por estimulação forte e sustentada dos aferentes nociceptivos, isto é, sensibilização central (WOOLF, 1983). Ao mesmo tempo, estudos relatam alterações na excitabilidade do córtex motor (LE PERA *et al.*, 2001; STRUTTON *et al.*, 2003; TSAO; HODGES, 2008) e na sua organização (MAIHÖFNER *et al.*, 2007; TSAO; HODGES, 2008) durante a dor. Além disso, mudanças mais complexas no planejamento das respostas motoras podem ser mediadas em níveis “mais altos” do córtex motor, no nível do planejamento motor (HODGES; MOSELEY, 2003). A resposta final do sistema motor dependeria então do impacto relativo de múltiplos eventos atuando em diferentes partes do sistema. É importante notar que os múltiplos mecanismos que podem influenciar o movimento podem ser complementares, aditivos ou competitivos. Por exemplo, efeitos concorrentes foram identificados após lesão do disco intervertebral em porcos, com resultados mostrando uma redução das respostas

a estímulo das vias espinhais e um aumento da resposta à estimulação sobre o córtex motor (HODGES *et al.*, 2009c).

2.3.5 Benefícios em curto prazo, mas potenciais consequências em longo prazo

A dor modifica a forma como nos movemos – essa é uma afirmação indiscutível. Mesmo que a adaptação à dor atinja a meta de curto prazo de proteção contra dor adicional ou lesão, ela pode também acarretar consequências que podem levar a novos problemas a longo prazo. Nesse caso, é pouco provável que os resultados negativos das adaptações sejam percebidos imediatamente, e exigiriam um período de manutenção ou repetição para influenciar a integridade dos tecidos. Como muitas vezes essas consequências se desenvolvem gradual e lentamente, pode ser difícil estabelecer uma conexão de causalidade entre condições e efeitos. Assumindo que os movimentos são geralmente realizados de forma metabolicamente eficiente quando livre de dor, a modificação dessa estratégia de ativação muscular durante a dor pode não ser ideal, e na verdade pode levar a consequências de longo prazo negativas, por uma série de razões:

Primeiro, a solução protetora pode comprometer a qualidade da tarefa ou do movimento. Por exemplo, pacientes com dor lombar geralmente apresentam rigidez excessiva do tronco, o que está associado à diminuição da capacidade de amortecimento (ou seja, o controle da velocidade fica prejudicado), o que compromete a capacidade de respon-

der a perturbações internas ou externas (HODGES *et al.*, 2009a).

Segundo, a adaptação pode aumentar ou redistribuir a carga nos tecidos. Embora as alterações na distribuição possam aliviar a carga ao redor da estrutura dolorida, elas podem também sobrecarregar outras estruturas. Por exemplo, pessoas com dor nas costas aplicam maior carga na coluna durante o levantamento de peso do que indivíduos sem dor, como resultado de alterações na ativação muscular (MARRAS *et al.*, 2004), e essa sobrecarga pode levar a danos estruturais ao longo do tempo (KUMAR, 1990). Além disso, indivíduos com torção do tornozelo geralmente apresentam redução do grau de flexão dorsal durante a marcha (FRIEL *et al.*, 2006) numa tentativa de reduzir a carga no tornozelo lesionado. No entanto, se for mantida por muito tempo, esta adaptação resulta na diminuição da absorção do impacto do calcanhar no chão e pode levar a alterações no movimento de marcha (DAVIS; SEOL, 2010), além de alterações em outros segmentos do corpo, incluindo movimentos do tronco mais rápidos e mais longos durante tarefas de levantamento (DAVIS; SEOL, 2010).

Terceiro, as adaptações podem reduzir a variabilidade do movimento. Embora variabilidade demais nos movimentos não seja ideal (TZAGARAKIS *et al.*, 2010), tampouco o é variabilidade “de menos”: variabilidade reduzida ao efetuar certos movimentos pode resultar na repetição das mesmas estratégias motoras, causando repetida sobrecarga sobre as mesmas estruturas. Em suporte a esse argumento, reduções na variabilidade do movimento foram identificadas

em indivíduos com diferentes condições clínicas, incluindo dor femoropatelar (HAMILL *et al.*, 1999) e dor na região do pescoço e ombro (MADELEINE; MATHIASSEN; ARENDT-NIELSEN, 2008).

Outro aspecto importante é que, embora a dor forneça um forte estímulo para alterar a estratégia de movimento, a resolução da dor ou lesão não necessariamente fornece um estímulo igualmente forte para retornar ao padrão inicial. Portanto, a reabilitação das condições de dor crônica deve se concentrar não apenas em minimizar a sensação de dor, mas também em restaurar padrões saudáveis de movimento.

3. Efeitos de longo prazo: considerações relevantes à dor crônica e reabilitação

Estudos clínicos (SMEETS *et al.*, 2009), revisões sistemáticas (DAHM *et al.*, 2010; VAN MIDDELKOOP *et al.*, 2010) e diretrizes de prática clínica (AIRAKSINEN *et al.*, 2006) apontam que permanecer ou tornar-se ativo é benéfico para a saúde e a qualidade de vida de pacientes com dor crônica, e contribui para o tratamento mais rápido e eficaz. Ao mesmo tempo, indivíduos que sofrem de dor crônica comumente apresentam vários mecanismos concomitantes que contribuem para tornar a dor persistente ou recorrente. Para compreender a patofisiologia de condições de dor crônica e determinar a melhor abordagem de tratamento é importante compreender as adaptações de longo prazo em resposta à dor, e como estas podem afetar a capacidade de aprendizado motor e a reabilitação de padrões saudáveis de mo-

vimento, assim como os diferentes processos fisiológicos envolvidos na transição de condições de dor aguda à crônica.

3.1 Sensitização central

Em muitas condições clínicas, a dor deixa de desempenhar um papel protetor depois que se torna crônica. Nesses casos, a sensação de dor é exacerbada e prolongada em resposta a estímulos nocivos (hiperalgesia), se espalha além do local do estímulo (hiperalgesia secundária) e pode ser provocada por estímulos normalmente inofensivos (alodínia). Um dos mecanismos responsáveis por essas alterações anormais na sensibilidade à dor é a sensitização central do sistema nociceptivo. Ela é definida como um aumento na excitabilidade (capacidade de resposta) dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central (SANDKÜHLER, 2007). Essa sensitização ocorre após estímulos nocivos repetidos ou particularmente intensos, que sensibilizam os neurônios na medula dorsal e causam uma diminuição no limiar e um aumento na resposta a estímulos subsequentes, expandindo a área e a duração da resposta dos campos receptores nociceptivos (JI *et al.*, 2003; WOOLF; MCMAHON, 1985; WOOLF; SALTER, 2000; WOOLF; WALTERS, 1991).

Esse aumento na função dos neurônios e vias nociceptivas envolve efeitos pré-sinápticos e pós-sinápticos, incluindo aumento da excitabilidade e redução da inibição na membrana celular, bem como maior eficácia sináptica em resposta à atividade, à inflamação, e à lesão neural (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). Além das alterações si-

nápticas decorrentes de intensa atividade neural, outros fatores também podem contribuir para a manutenção da sensibilização central, incluindo alterações na microglia, astrócitos, maior influxo através dos canais iônicos (por exemplo, canais de NMDA, ou N-metil D-Aspartato), transcrição gênica e recrutamento de células imunoprotetoras para locais de inflamação (CHACUR *et al.*, 2009; CHANG; WAXMAN, 2010; CHIANG *et al.*, 2010; CHIECHIO *et al.*, 2009; RIVERA-ARCONADA; LOPEZ-GARCIA, 2010; SCHOMBERG; OLSON, 2012).

Essas mudanças na excitabilidade da membrana podem exercer um profundo impacto na taxa de disparo dos neurônios nociceptivos porque, em circunstâncias normais, a maior parte do *input* sináptico desses neurônios é sublimiar, incluindo a entrada de receptores mecânicos (WOOLF; KING, 1987, 1989). Com o aumento da força sináptica, parte dessas entradas anteriormente sublimiares é então “recrutada” e contribui para gerar potenciais de ação acima do limiar, resultando assim em uma ativação muito mais vigorosa do que em circunstâncias normais (WOOLF; SHORTLAND; SIVILOTTI, 1994). Uma vez iniciada, a sensibilização central pode ser mantida apenas por estímulos sublimiares, inicialmente inócuos (WHITE; LEVINE, 1991).

Fenomenologicamente, a sensibilização central pode à primeira vista parecer similar à sensibilização periférica, mas elas diferem substancialmente em termos dos mecanismos moleculares responsáveis e de sua manifestação. Embora a sensibilização periférica contribua para a sensibilização do sistema no-

nociceptivo e, portanto, para a hipersensibilidade à dor em locais inflamados (hiperalgesia primária), ela representa uma forma de dor caracterizada pela ativação direta dos aferentes nociceptores, e geralmente requer fatores patológicos periféricos para sua manutenção (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). No caso da sensibilização central, devido às alterações nos neurônios nociceptivos, a sensação de dor pode se manifestar independentemente da presença, intensidade ou duração de estímulos periféricos nocivos. Apesar de duradouro, esse fenômeno não é permanente: na ausência de lesão ou estresse nos tecidos, esse estado de sensibilidade aumentada gradualmente retorna ao normal ao longo do tempo (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

Como resultado da sensibilização central, pacientes com artrite crônica frequentemente demonstram maior sensibilidade a estímulos nocivos nas articulações afetadas e também em áreas remotas (HOGEWEG *et al.*, 1995), assim como facilitação das respostas do reflexo nociceptivo de retirada (COURTNEY *et al.*, 2009) em comparação com indivíduos saudáveis. Após injeção de solução salina hipertônica, pacientes com osteoartrite reportaram aumento da intensidade, duração e área da dor em comparação a indivíduos sem dor (BAJAJ; GRAVENNIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2001). Outros estudos em pacientes com osteoartrite demonstraram que a intensidade da dor está fortemente correlacionada a parâmetros que refletem a intensidade da sensibilização central (como o limiar de dor), mas não com medidas radiológicas de progressão da doença (ARENDR-

NIELSEN *et al.*, 2010). Da mesma forma, pacientes com artrite reumatoide também apresentam sensibilidade extra-articular, cuja intensidade foi correlacionada com a extensão da patologia articular (KONTTINEN *et al.*, 1992). Além disso, a hipoalgesia induzida pelo exercício pode ser reduzida ou até mesmo estar completamente ausente em pacientes com dor musculoesquelética como resultado da sensitização central – nesses casos, o exercício físico pode ter o efeito inverso e aumentar a intensidade da dor (NIJS *et al.*, 2012).

Estudos em pacientes com dor crônica demonstraram que a sensitização central é um fenômeno muito comum em condições clínicas. Por exemplo, uma hipersensibilidade generalizada à estimulação por pressão foi demonstrada em diferentes condições de dor musculoesquelética crônica (fibromialgia, distensão muscular do pescoço, artrite reumatoide) e urogenital (endometriose) (LAURSEN *et al.*, 2005), bem como em condições de dor visceral, como síndrome do intestino irritável (PICHÉ *et al.*, 2010). Embora os números variem amplamente entre as condições, estima-se que em média de 17% a 35% dos pacientes com dor crônica sejam afetados por hiperalgesia central (SCHLIESSBACH *et al.*, 2013), muitos dos quais também desenvolvem dor generalizada: aproximadamente 24% dos pacientes com dor lombar desenvolve dor generalizada ao longo de 18 anos (LÁPOSSY *et al.*, 1995); e de 10% a 22% dos indivíduos com dor crônica ou lesões no pescoço também desenvolvem dor crônica generalizada (HOLM *et al.*, 2007; MACFARLANE, 1999).

Quando presente, a sensitização central introduz uma nova dimensão na experiência da dor: o sistema nervoso central pode distorcer ou amplificar a intensidade da dor, aumentando sua duração e extensão espacial de uma maneira que não reflete mais as qualidades específicas dos estímulos nocivos periféricos, mas sim o estado atual dos circuitos no sistema nervoso central. Em outras palavras, um estímulo nocivo é suficiente, mas não é mais necessário para produzir dor: se o ganho sináptico neuronal for alto o suficiente, esses neurônios podem ser ativados unicamente por estímulos sublimiares.

3.2 Efeitos da dor na aprendizagem motora

A dor afeta a performance de movimentos e, sob certas condições, pode interferir nas adaptações motoras associadas ao aprendizado. Em estudos de laboratório, animais que sofreram transecção completa da coluna vertebral demonstraram a capacidade de treinar e modificar seus padrões de marcha (CÔTÉ; GOSSARD, 2004), indicando que os circuitos locomotores da coluna vertebral são capazes de um certo nível de plasticidade mesmo na ausência de qualquer *input* cortical (BOUYER; ROSSIGNOL, 2003; DE LEON *et al.*, 1998). No entanto, uma série de estudos em ratos espinalizados demonstrou que a dor e o aprendizado compartilham alguns dos mesmos mecanismos neurais, pelo menos no nível da medula espinhal: ratos espinalizados foram suspensos com os membros posteriores pendurados livremente, enquanto choques elétricos foram induzidos em uma

das patas. Quando os choques foram acionados toda vez em que a perna estava em uma posição estendida (choque contingente à resposta), os ratos rapidamente aprenderam a manter a perna em uma posição flexionada, demonstrando aprendizado no nível da medula espinhal. No entanto, quando os choques foram realizados independentemente da posição da perna (choque incontrolável), os ratos não aprenderam (CROWN *et al.*, 2002; GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998; JOYNES *et al.*, 2003). Ao invés disso, a exposição a choques incontroláveis prejudicou o aprendizado quando os mesmos animais foram posteriormente expostos a choques contingentes, tanto no membro ipsilateral quanto no contralateral (CROWN *et al.*, 2002; GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998) e impediu a recuperação locomotora após concussão espinhal (GRAU *et al.*, 2004). Um déficit significativo de aprendizado foi induzido após apenas 6 minutos de choque incontrolável intermitente na perna ou na cauda, e seus efeitos puderam ser observados durante pelo menos 48 horas após a remoção do estímulo doloroso (CROWN *et al.*, 2002).

Esses experimentos sugerem que a exposição a estímulos de dor fortes (como choques incontroláveis ou estimulação química) não reduz o processamento neural, mas induz uma superexcitação difusa, causando sensibilização central dos neurônios nociceptivos na espinha dorsal e inibindo aprendizado subsequente (GRAU; BARSTOW; JOYNES, 1998; SIMONE *et al.*, 1991). Este estado de superexcitação pode impedir a plasticidade adaptativa necessária para a aprendizagem no nível espinhal.

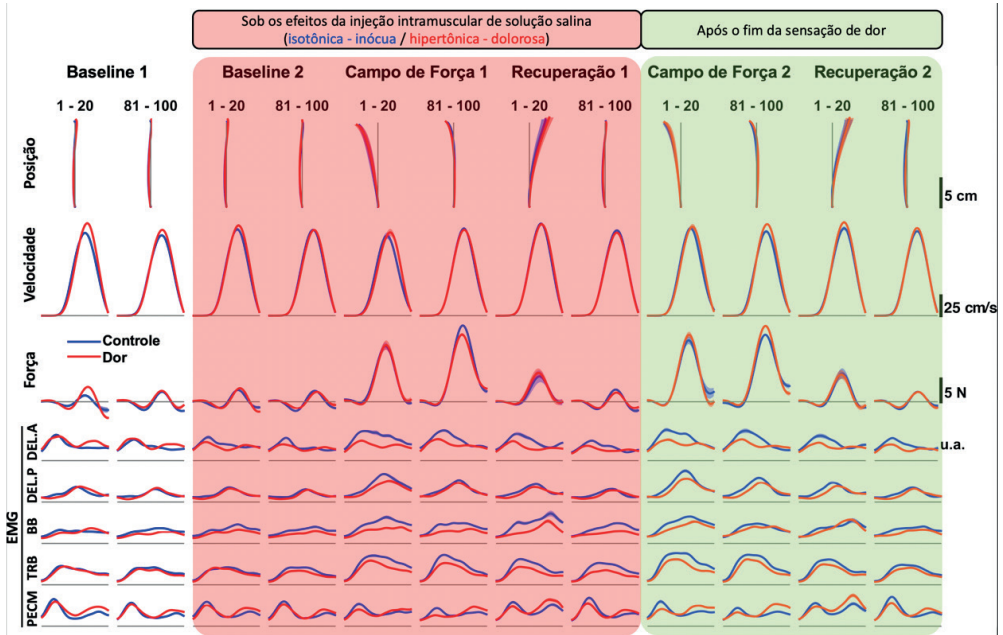
Corroborando, o bloqueio desse efeito de sensibilização central (com lidocaína ou antagonista de NMDA) tem um efeito protetor na plasticidade da medula espinhal que elimina o déficit de aprendizado (CROWN; GRAU, 2005; FERGUSON; CROWN; GRAU, 2006). Estas observações têm importantes implicações clínicas, pois sugerem que, além de modificar os padrões de movimento, a dor também pode causar déficits de aprendizado que se estendem além da duração da estimulação nociceptiva (CROWN *et al.*, 2002; FERGUSON *et al.*, 2012; FERGUSON; CROWN; GRAU, 2006; HOOK; HUIE; GRAU, 2008), potencialmente interferindo no desenvolvimento de novas habilidades motoras durante o treinamento esportivo ou a reabilitação de funções motoras.

Entretanto, apesar da relevância clínica, estudos em seres humanos investigando diretamente os efeitos da dor no aprendizado motor ainda são escassos, e os resultados disponíveis sugerem que o impacto depende do contexto, isto é, da tarefa sendo treinada, da adaptação motora necessária e da natureza do estímulo doloroso. Por exemplo, ao treinar movimentos com a língua, uma tarefa sem consequências significativas para erros de performance, dor induzida na ponta da língua (com um creme de capsaicina) suprimiu ganhos de excitabilidade cortical (avaliado por estimulação magnética transcraniana) e reduziu ganhos de performance durante o treinamento quando comparado ao treinamento quando comparado ao treinamento sem dor (BOUDREAU *et al.*, 2007). Neste estudo, a dor foi provocada a cada vez em que os participantes tocaram um sensor com a língua, e o fato

de que a própria tarefa sendo treinada causa dor provavelmente afetou a escolha da estratégia motora utilizada para executá-la. Em contraste, ao avaliar a caminhada em esteira, uma tarefa que impõe maiores restrições aos movimentos para evitar tropeçar ou cair, os estudos não encontraram diferenças no desempenho motor ao aprender uma nova tarefa com ou sem dor (BOUFFARD *et al.*, 2014, 2016). Em outras situações, a dor também pode influenciar o aprendizado desviando o foco da atenção: quando indivíduos treinaram realizar movimentos rápidos com o dedo indicador, a dor induzida no mesmo dedo não afetou o aprendizado, mas a dor induzida na almofada de gordura infrapatelar reduziu ganhos de performance relacionados ao aprendizado (INGHAM *et al.*, 2011).

Como as melhorias de performance observadas durante uma única sessão de treinamento não necessariamente se refletem em retenção de habilidades motoras a longo prazo (KANTAK; WINSTEIN, 2012; REIS *et al.*, 2009), estudos recentes começaram a investigar os efeitos da dor na retenção do desempenho motor durante múltiplas sessões ou dias de treinamento. Nesse contexto, a aplicação de perturbações por campos de força durante movimentos repetidos (SMITH; GHAZIZADEH; SHADMEHR, 2006) oferece um pa-

radigma apropriado para avaliar tanto a aquisição inicial quanto a retenção subsequente do desempenho motor (ver Figura 4): perturbações inicialmente causam grandes erros de movimento (ver condições “Campo de Força” 1 e 2, repetições de 1-20), os quais são gradualmente reduzidos ao longo de movimentos consecutivos através de modificações incrementais na estratégia motora usada para superar a perturbação induzida pelo campo de força (ver “Campo de Força”, repetições de 80-100). Quando a perturbação é removida, embora a estratégia motora recém-desenvolvida não seja mais necessária ou eficiente na ausência do campo de força, ela ainda persiste temporariamente antes de retornar aos níveis observados durante a linha de base (ver condições de “Recuperação”). A retenção de adaptações após remoção do campo de força sugere que o processo de aprendizado envolve não apenas respostas ao *input* sensorial (i.e. *feedback*), mas também a atualização de estratégias de movimento pré-planejadas (i.e. *feedforward*) (LAM; ANDERSCHITZ; DIETZ, 2006). Quando expostos novamente à perturbação pelo mesmo campo de força, indivíduos demonstram retenção parcial dos ganhos de performance adquiridos anteriormente e taxas de aprendizado cada vez mais rápidas (BLANCHETTE *et al.*, 2012).

Figura 4: Efeitos da dor no aprendizado motor

Fonte: reproduzido e traduzido com permissão de SALOMONI *et al.*, (2019).

Indivíduos executaram movimentos rápidos de alcançar com o braço em direção a um alvo posicionado 15cm à sua frente, em seis “blocos” de 100 repetições. Durante os blocos de “Campo de Força” 1 e 2, um campo de força com intensidade proporcional à velocidade do movimento foi aplicado em cada tentativa, empurrando o braço para a esquerda e exigindo ajustes na estratégia motora usada para resistir a essa perturbação. A dor, induzida por injeção de solução salina no músculo deltoide anterior (Baseline 2, Campo de Força 1 e Recuperação 1), causou uma forte redução na atividade dos músculos agonistas e antagonistas, sem afetar o desempenho da tarefa (posição, velocidade, força). Surpreendentemente, a mesma estratégia motora continuou a ser utilizada quando a tarefa foi repetida após completa reso-

lução da sensação dor (Campo de Força 2 e Recuperação 2).

Em um estudo avaliando adaptações locomotoras, os participantes foram instruídos a caminhar em uma esteira em sessões de 15 minutos durante dois dias consecutivos. Uma prótese em forma de bota foi utilizada para aplicar perturbações de força no sentido da flexão dorsal a cada passo – mais especificamente durante a fase de balanço. Um creme de capsaicina foi aplicado no tornozelo para induzir dor na primeira sessão, enquanto na segunda sessão todos os participantes repetiram a tarefa sem dor. Nesse caso a dor afetou a retenção do desempenho, e ganhos de performance observados na primeira sessão (com dor) não foram mantidos quando a tarefa foi repetida após a resolução da dor (BOUFFARD *et al.*, 2014). Embora os resultados possam sugerir que as adapta-

ções aprendidas durante a dor não foram adequadamente transferidas para condições sem dor, uma análise mais cuidadosa dos dados revela que a dor causou apenas alterações pequenas na estratégia de ativação muscular usada para resistir à perturbação – possivelmente porque as restrições intrínsecas à tarefa de marcha impediram adaptações cinemáticas mais substanciais. Em contraste, em experimentos investigando movimentos de alcance com o braço, a dor muscular induzida no músculo deltoide modificou a estratégia de ativação muscular usada para superar a perturbação (SALOMONI *et al.*, 2019), reduzindo os níveis de ativação dos músculos agonistas e antagonistas envolvidos. De particular relevância clínica, a estratégia motora desenvolvida durante a primeira exposição ao campo de força (durante a dor) foi mantida quando os participantes repetiram a mesma tarefa de treinamento após a resolução completa da sensação de dor (SALOMONI *et al.*, 2019). Um efeito assim pode ter consequências graves caso se aplique à aprendizagem de habilidades motoras em esporte e reabilitação, onde estratégias motoras desenvolvidas durante os episódios de dor podem ser perpetuadas mesmo após a resolução da dor.

Apesar de essa hipótese ainda requerer validação clínica envolvendo estudos com amostras maiores, estudos de biomecânica também sugerem uma forte tendência do sistema motor a manter ou repetir padrões habituais de movimento, uma vez aprendidos:

quando as condições são modificadas, o controle da coordenação muscular não segue regras simples de controle ideal (isto é, minimizando as funções de custo, como esforço metabólico), mas exibe uma tendência a manter estratégias habituais desenvolvidas anteriormente, desde que a performance do movimento seja “boa o suficiente” (LOEB, 2012). Essa ideia foi diretamente testada por estudos nos quais a perturbação do campo de força exigia movimentos curvilíneos específicos do braço para minimizar o gasto de energia (KISTEMAKER *et al.*, 2010). Ao invés de adotar trajetórias de movimento que minimizariam o gasto de energia, os participantes continuaram a utilizar a mesma estratégia de movimento usada no campo nulo. Observações semelhantes foram relatadas durante contrações isométricas multidirecionais com o punho: de Ruy e colaboradores (2012) desenvolveram um modelo biomecânico onde as forças geradas pelo punho são representadas usando um somatório de sinais de EMG coletados de cinco músculos do antebraço. Em seguida, a contribuição de um músculo foi removida para simular “paralisia virtual” deste músculo. Ao invés de adotar padrões de ativação muscular que minimizariam funções de custo, como esforço ou variabilidade (DIEDRICHSEN; SHADMEHR; IVRY, 2010) os participantes simplesmente aumentaram a intensidade da atividade de todos os músculos para alcançar a nova meta, mesmo às custas de um aumento dramático nos gastos metabólicos.

Tomados em conjunto, esses resultados suportam a tendência do sistema nervoso central de manter estratégias motoras habituais, independentemente da presença (ou ausência) de dor. Sendo assim, o treinamento de novas tarefas na presença de dor pode resultar no desenvolvimento e na perpetuação de estratégias motoras potencialmente subótimas, que podem ser retidas mesmo após a resolução da dor. Ainda assim, estudos adicionais são necessários para determinar se esses efeitos persistem por períodos mais longos de tempo, pois avaliações de retenção imediata nem sempre são consistentes com as observações realizadas 24 horas ou mais depois (KANTAK; WINSTEIN, 2012).

3.3 Linha temporal: da dor aguda à crônica

Embora a dor seja uma resposta protetora normal a lesões e outros estímulos potencialmente nocivos, adaptações neuromusculares prolongadas ou disfuncionais em resposta à dor podem contribuir para a incapacidade e a cronicidade em diversas condições. Pacientes com condições de dor musculoesquelética crônica frequentemente apresentam fraqueza muscular e atrofia (HIDES, J. A. *et al.*, 1994). Embora nesses pacientes essas alterações tenham sido tradicionalmente atribuídas ao desuso (THORSTENSSON; ARVIDSON, 1982), estudos recentes indicam que, na verdade, o tecido muscular passa por um processo de remodelamento estrutural na transição da dor aguda

à crônica, incluindo redução no tamanho do músculo (DANNEELS *et al.*, 2000; HIDES, J. A. *et al.*, 1994; HODGES *et al.*, 2006b), transformação de fibras musculares do tipo I (lento, resistente à fadiga) para o tipo II (rápida, maior força) (HODGES *et al.*, 2014; MANNION, 1999), e aumento no volume de tecidos adiposos (ALARANTA *et al.*, 1993; HODGES *et al.*, 2006b; KJAER *et al.*, 2007).

Os mecanismos por trás dessas adaptações ainda não são totalmente compreendidos, mas estudos histológicos começam a revelar uma nova compreensão sobre a transição da dor aguda à crônica (HODGES; DANNEELS, 2019), que parece envolver múltiplos processos ocorrendo em pelo menos três períodos de tempo distintos (ver Tabela 2): uma fase aguda, iniciada poucos dias após a lesão ou episódio de dor aguda, é caracterizada pela inibição do sinal central para o músculo e por sinais de atrofia localizada na região dolorida (HIDES, J. *et al.*, 2008). Esse estágio é seguido por uma fase subaguda (aproximadamente 3 meses após o início da dor), onde acumulação adiposa e alterações no tipo de fibra muscular são frequentemente observados, mas sem sinais de atrofia muscular (BATTIÉ *et al.*, 2012). À medida em que a dor se torna persistente e crônica (mais de 6 meses), alterações mais generalizadas são observadas, incluindo atrofia, fibrose e adiposidade difusas (WEI-PING *et al.*, 2000).

Tabela 2: Representação esquemática dos processos potencialmente envolvidos na transição da dor aguda à crônica

Fase aguda (dias após lesão ou episódio de dor)	Fase subaguda (aproximadamente 3 meses após lesão)	Fase crônica (aproximadamente 6 meses após lesão)
Inibição aguda e regeneração muscular - Inibição central do sinal muscular; - Redução aguda no tamanho; - Acumulação adiposa aguda; - Ativação de vias regenerativas.	Citocinas pró-inflamatórias - Transformação de fibras lentas para rápidas; - Fibrose muscular; - Infiltração adiposa.	Desuso e descondição - Atrofia muscular generalizada; - Fibrose espalha-se para outras regiões; - Infiltração adiposa generalizada.

Fonte: adaptado de HODGES *et al.*, (2015).

Estes processos seguem cursos de tempo diferentes, mas que se sobrepõem. À medida em que a condição progride de aguda para crônica, as transformações localizadas observadas inicialmente se tornam gradualmente mais graves e generalizadas.

Na *fase aguda* inicial, a estimulação nociceptiva exerce uma influência particularmente forte na função muscular, o que geralmente leva à proteção da região dolorosa (HODGES *et al.*, 2009c; STOKES; YOUNG, 1984). Embora o nível de ativação muscular possa aumentar ou diminuir, dependendo da tarefa executada, o efeito mais comumente observado é a inibição da atividade motora (SALOMONI *et al.*, 2016). Essa redução do sinal central para os músculos pode limitar a amplitude ou a velocidade de movimentos dolorosos (SVENSSON; HOUE; ARENDT-NIELSEN, 1997), ou causar que movimentos envolvendo a área dolorosa sejam voluntariamente evitados (VLAEYEN; LINTON, 2000). Além de alterações na atividade e coor-

denação musculares, a dor aguda também tem sido associada a alterações musculares morfológicas. Rápida atrofia muscular foi observada apenas 3 dias após uma lesão induzida experimentalmente no disco intervertebral de suínos (HODGES *et al.*, 2006b). Em seres humanos, atrofia localizada e infiltração adiposa foram observadas poucos dias após o início de dor lombar aguda (HIDES, J. A. *et al.*, 1994). Vários mecanismos foram propostos para explicar essa rápida atrofia, incluindo os efeitos de desuso ou imobilização (APPELL, 1990), reduções no sinal neural para os músculos (FITTS; RILEY; WIDRICK, 2001), ou outros processos relacionados à inflamação (HERBISON; JAWEED; DITUNNO, 1979) ou lesão (OKADA, 1989).

À medida em que a dor persiste ou se torna crônica, a relevância de adaptações que visam a “proteção” dos tecidos se torna menos clara na *fase subaguda* (~ 3 meses). Isso ocorre porque, com o tempo, as estratégias motoras originalmente adotadas para evitar a dor

podem gradualmente sobrecarregar outras estruturas e, se a adaptação motora for excessiva ou persistir após a resolução da dor, elas podem contribuir para a recorrência ou cronicidade da dor (HIDES, J. A.; RICHARDSON; JULL, 1996; STERLING; JULL; WRIGHT, 2001). As razões pelas quais essas adaptações motoras podem persistir além do episódio de dor aguda ainda não são totalmente compreendidas, mas algumas possibilidades foram apontadas por estudos recentes (HODGES; SMEETS, 2015). Em primeiro lugar, embora a dor forneça uma forte motivação para a mudança na execução do movimento (i.e. para reduzir ou evitar a dor), a remoção da sensação de dor não necessariamente causa a reversão imediata dessas mudanças. Segundo, mudanças no ganho neural causados por sensibilização central ou periférica podem contribuir para a manutenção da sensação de dor mesmo na ausência de *input* nociceptivo, tornando menos clara a relação entre a intensidade da dor e a adaptação motora. Em terceiro lugar, o medo ou a antecipação da dor pode motivar a manutenção de certas estratégias motoras. Quarto, alterações biomecânicas ou neurofisiológicas secundárias (como atrofia muscular ou infiltração adiposa) podem impedir o retorno ao estado de homeostase, isto é, sem dor.

Independentemente dos mecanismos responsáveis pela manutenção das adaptações motoras, a presença do estímulo de dor (contínua ou recorrente) por um período mais prolongado de tempo geralmente está associada a mecanismos inflamatórios atuando sobre a estrutura muscular (e.g. atrofia, infiltração adiposa). Na fase subaguda, a evidência

disponível sugere uma resposta mais generalizada, em oposição às adaptações localizadas observadas durante a fase aguda (HODGES *et al.*, 2014). Ao contrário da atrofia muscular observada na fase aguda, a maioria dos estudos não encontrou sinais de atrofia muscular durante a fase subaguda. No entanto, foram observados aumentos na quantidade de infiltração adiposa e de tecido conjuntivo nos músculos (HODGES; DANNEELS, 2019), por exemplo após herniação do disco intervertebral em seres humanos (BATTIÉ *et al.*, 2012) e após lesão de disco intervertebral em coelhos (BROWN *et al.*, 2011), o que sugere uma participação importante de tecidos não-contráteis nas alterações musculares subagudas. Em particular, estudos em animais identificaram um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (e.g. TNF- e IL-1 β) nos músculos multífidos três meses após lesão de disco induzida experimentalmente, apesar da ausência de qualquer dano no tecido muscular (HODGES *et al.*, 2014). Essas citocinas estão envolvidas nos processos de fibrose muscular (THEISS *et al.*, 2005), acúmulo de tecido adiposo (CHAE; KWAK, 2003) e alterações no tipo de fibra muscular (LI; SCHWARTZ, 2001), fornecendo assim mecanismos putativos para o remodelamento muscular estrutural observado (JAMES *et al.*, 2018).

De fato, os depósitos de gordura aumentam em indivíduos com dor lombar recorrente (HODGES; DANNEELS, 2019). Além disso, imagens de ressonância magnética obtidas de pacientes em períodos de remissão (sem dor) mostram uma maior proporção de fibras do tipo II (D'HOOGE *et al.*, 2013)

e um aumento na infiltração adiposa intramuscular (D'HOOGHE *et al.*, 2012) em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo uma redução na habilidade contrátil dos músculos. Em um estudo com pacientes com dor recorrente, o tamanho do músculo foi positivamente correlacionado com o tempo decorrido desde o último episódio, indicando recuperação da massa muscular após a resolução dos sintomas, pelo menos nessa fase (D'HOOGHE *et al.*, 2012). Assim, enquanto as alterações no período agudo podem ser explicadas principalmente por mecanismos neurais, alterações na fase subaguda parecem ser mais influenciadas por respostas musculares inflamatórias, incluindo fibrose, infiltração adiposa e transformação de fibras musculares lentas em fibras rápidas. Essas mudanças na estrutura muscular aumentam os riscos de progressão de sintomas de dor e incapacidade (HODGES; DANNEELS, 2019).

À medida em que o quadro de dor se torna *crônico*, as mudanças estruturais gradualmente se tornam mais extensas e generalizadas. Por exemplo, estudos em pacientes com dor lombar crônica reportam reduções bilaterais na área de seção transversal dos músculos multifídeos (BENECK; KULIG, 2012; D'HOOGHE *et al.*, 2013; FORTIN; MACEDO, 2013). Reduções semelhantes foram observadas em pacientes com dor intermitente (GOUBERT, D., *et al.*, 2017). Outras alterações incluem o desenvolvimento de dor generalizada (ATZENI *et al.*, 2011; MOURÃO; BLYTH; BRANCO, 2010; SARZI-PUTTINI; ATZENI; MEASE, 2011) e forte atrofia muscular (BENNELL *et al.*, 2008). Essas mudanças dramáti-

cas na estrutura muscular observadas em indivíduos com dor crônica têm sido tradicionalmente atribuídas ao desuso prolongado e padrões de prevenção relacionados ao medo (KARAYANNIS *et al.*, 2013), resultando em déficits de força e resistência muscular (MANNION *et al.*, 2000). No entanto, estudos em animais reportam alterações na histologia muscular mesmo na ausência de desuso muscular: em ovelhas, biópsias musculares colhidas seis meses após a indução de uma lesão no disco intervertebral demonstraram transformações mais profundas no músculo multifídeo do que as observadas na fase subaguda, incluindo aumento no volume de tecido adiposo e conjuntivo, mas não muscular (HODGES *et al.*, 2015); transformação de fibras musculares lentas para fibras rápidas em ambos os lados lesionado e não-lesionado; e aumento da expressão genética de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- e IL-1 β (HODGES *et al.*, 2014).

Corroborando, dados de *estudos longitudinais* em seres humanos mostram uma elevação progressiva nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias durante a transição da dor muscular aguda à crônica (KLYNE; BARBE; HODGES, 2017). Em particular, a observação de transformações bilaterais de fibras musculares (i.e. transformações similares no lado não-afetado) e o aumento nos níveis de TNF- em períodos semelhantes sugerem que as alterações musculares estruturais são mediadas por estes processos inflamatórios. Os altos níveis de TNF- provocam um aumento acentuado na regulação da adipogênese (CHAE; KWAK, 2003) e atrofia muscular generalizada por meio da via da ubiqui-

tina-proteassoma (KURU *et al.*, 2003), reduzem a capacidade de condução axonal (OLMARKER; LARSSON, 1998), e causam acumulação de miofibroblastos e deposição de colágeno em outros tecidos (THEISS *et al.*, 2005). Além disso, o TNF- sintetizado pelos músculos promove diferenciação preferencial de fibras musculares do tipo II (LI; SCHWARTZ, 2001). O TNF- também exerce ações diretas nas células musculares esqueléticas, incluindo supressão da síntese de proteínas (FROST; LANG; GELATO, 1997) e modulação do transporte de glicose (BÉDARD; MARCOTTE; MARETTE, 1997). Em alguns casos, os níveis de expressão de TNF- foram correlacionados com a intensidade da dor (ANDRADE *et al.*, 2011). No entanto, associações envolvendo essas vias moleculares devem ser interpretadas com cautela, pois as mesmas citocinas estão envolvidas em diversos processos distintos no corpo humano e seus níveis podem ser fortemente influenciados por outros fatores, como estresse psicológico (EDWARDS *et al.*, 2011), baixa qualidade do sono (MULLINGTON *et al.*, 2010) e obesidade (OKIFUJI; HARE, 2015).

De fato, diferentes processos provavelmente coexistem e interagem entre si: processos locais envolvidos na regeneração muscular precoce podem continuar em ação enquanto mecanismos associados a transformações “mais crônicas” lentamente promovem atrofia generalizada e desenvolvimento de tecidos adiposo e fibrótico. Os mecanismos responsáveis ainda não são completamente claros, mas essas alterações histológicas provavelmente contribuem para uma série de consequen-

ências funcionais. Por exemplo, a redução na proporção de fibras musculares lentas pode contribuir, ao menos parcialmente, para a consistente redução na resistência à fadiga observada em pacientes com dor crônica (ROY; DE; CASAVANT, 1989). Além disso, o desenvolvimento de fibrose no tecido muscular, uma observação comum em várias condições de dor musculoesqueléticas, vem sendo associada a declínios na função sensorial e motora dos pacientes (ABDELMAGID *et al.*, 2012; FISHER *et al.*, 2015).

É importante destacar que a evidência disponível ainda é inconclusiva, e alguns dos mecanismos putativos destacados aqui ainda requerem validação através de estudos longitudinais e estudos clínicos randomizados. Entretanto, os resultados disponíveis até agora sugerem que o exercício físico pode exercer um importante papel terapêutico nos mecanismos moleculares envolvidos na evolução da dor crônica: estudos em camundongos demonstraram que a atividade física reduz a inflamação local e sistêmica (GLEESON *et al.*, 2011). Foi sugerido que este efeito anti-inflamatório pode mediar a transição de fibras musculares rápidas de volta para fibras lentas (PUTMAN *et al.*, 2004), além de estimular a regeneração de colágeno e prevenir o desenvolvimento de fibrose muscular (JAMES *et al.*, 2019; KWAK *et al.*, 2011). Esses efeitos provavelmente contribuem para a regeneração muscular (DANNEELS *et al.*, 2001; HIDES, J. A.; RICHARDSON; JULL, 1996) e outras modificações estruturais positivas atribuídas ao exercício físico (GOLDSPINK, 1999; JOSHI *et al.*, 2013).

Referências

- ABDELMAGID, S. M. *et al.* Performance of repetitive tasks induces decreased grip strength and increased fibrogenic proteins in skeletal muscle: role of force and inflammation. *PLoS ONE*, v. 7, n. 5, p. e38359, 2012.
- AIRAKSINEN, O. *et al.* Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *European Spine Journal*, mar. 2006.
- ALARANTA, H. *et al.* Fat content of lumbar extensor muscles and low back disability: a radiographic and clinical comparison. *Journal of spinal disorders*, v. 6, n. 2, p. 137–140, abr. 1993.
- ALLISON, K. *et al.* Hip abductor muscle activity during walking in individuals with gluteal tendinopathy. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 28, n. 2, p. 686–695, fev. 2018.
- ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, v. 1000, n. 1-2, p. 40–56, 12 mar. 2004.
- ANDERSEN, O. K. *et al.* Interaction between cutaneous and muscle afferent activity in polysynaptic reflex pathways: a human experimental study. *Pain*, v. 84, n. 1, p. 29–36, 2000.
- ANDERSEN, O. K.; SONNENBORG, F. A.; ARENDT-NIELSEN, L. Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle & Nerve*, v. 22, n. 11, p. 1520–1530, nov. 1999.
- ANDRADE, P. *et al.* Tumor necrosis factor-levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain*, v. 152, n. 11, p. 2645–2652, nov. 2011.
- ANDRE, J. *et al.* Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *Journal of Neuroscience*, v. 25, n. 35, p. 7896–7904, 31 ago. 2005.
- ANDREASSEN, S.; ARENDT-NIELSEN, L. Muscle fibre conduction velocity in motor units of the human anterior tibial muscle: a new size principle parameter. *The Journal of Physiology*, v. 391, n. 1, p. 561–571, out. 1987.
- APPELL, H. J. Muscular atrophy following immobilisation. A review. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, v. 10, n. 1, p. 42–58, jul. 1990.
- ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, v. 149, n. 3, p. 573–581, 1 jun. 2010.
- ATZENI, F. *et al.* Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 25, n. 2, p. 165–171, abr. 2011.
- BAJAJ, P.; GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, v. 93, n. 2, p. 107–114, ago. 2001.
- BANK, P. J. M. *et al.* Motor consequences of experimentally induced limb pain: a systematic review. *European journal of pain*. London, England, v. 17, n. 2, p. 145–157, fev. 2013.
- BARRACK, R. L.; SKINNER, H. B.; BUCKLEY, S. L. Proprioception in the anterior cruciate deficient knee. *American Journal of Sports Medicine*, v. 17, n. 1, p. 1–6, jan. 1989.
- BARRETT, D. S.; COBB, A. G.; BENTLEY, G. Joint proprioception in normal, osteoarthritic and replaced knees. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, v. 73, n. 1, p. 53–56, jan. 1991.

- BATTIÉ, M. C. *et al.* Is level- and side-specific multifidus asymmetry a marker for lumbar disc pathology? *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 12, n. 10, p. 932–939, out. 2012.
- BÄCKMAN, E. *et al.* Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta neurologica Scandinavica*, v. 77, n. 3, p. 187–191, 1 mar. 1988.
- BENECK, G. J.; KULIG, K. Multifidus atrophy is localized and bilateral in active persons with chronic unilateral low back pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 93, n. 2, p. 300–306, fev. 2012.
- BENEDETTI, F. *et al.* The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 46, p. 12014–12022, 15 nov. 2006.
- BENEDETTI, F. *et al.* When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, v. 147, n. 2, p. 260–271, 29 jun. 2007.
- BENGTSSON, A. *et al.* Long term follow-up of fibromyalgia patients: Clinical symptoms, muscular function, laboratory tests—An eight year comparison study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, v. 2, n. 2, p. 67–80, 1994.
- BENNELL, K. L. *et al.* Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 34, n. 3, p. 731–754, ago. 2008.
- BÉDARD, S.; MARCOTTE, B.; MARETTE, A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. *The Biochemical journal*, v. 325 (Pt 2), p. 487–493, 15 jul. 1997.
- BIANCHI-DEMICHELLI, F.; ORTIGUE, S. Toward an understanding of the cerebral substrates of woman's orgasm. *Neuropsychologia*, v. 45, n. 12, p. 2645–2659, 20 set. 2007.
- BIGLAND-RITCHIE, B.; DONOVAN, E. F.; ROUSSOS, C. S. Conduction velocity and EMG power spectrum changes in fatigue of sustained maximal efforts. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, v. 51, n. 5, p. 1300–1305, nov. 1981.
- BIRCH, L. *et al.* The influence of experimental muscle pain on motor unit activity during low-level contraction. *European journal of applied physiology*, v. 83, n. 2-3, p. 200–206, 2000.
- BIRZNIEKS, I.; BURTON, A. R.; MACEFIELD, V. G. The effects of experimental muscle and skin pain on the static stretch sensitivity of human muscle spindles in relaxed leg muscles. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 11, p. 2713–2723, 17 abr. 2008.
- BIURRUN MANRESA, J. A. *et al.* Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain. *Pain*, v. 154, n. 8, p. 1318–1324, ago. 2013.
- BLANCHETTE, A. *et al.* Effects of repeated walking in a perturbing environment: a 4-day locomotor learning study. *Journal of Neurophysiology*, v. 108, n. 1, p. 275–284, jul. 2012.
- BLOOD, A. J.; ZATORRE, R. J. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 20, p. 11818–11823, 25 set. 2001.
- BOBINSKI, F. *et al.* Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*, v. 194, p. 337–348, 27 out. 2011.

- BODÉRE, C. *et al.* Activity of masticatory muscles in subjects with different orofacial pain conditions. *Pain*, v. 116, n. 1-2, p. 33-41, jul. 2005.
- BODNAR, R. J. *et al.* Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 8, n. 6, p. 667-672, jun. 1978.
- BORSZCZ, G. S. Contribution of the ventromedial hypothalamus to generation of the affective dimension of pain. *Pain*, v. 123, n. 1-2, p. 155-168, jul. 2006.
- BOUDREAU, S. *et al.* The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain*, v. 132, n. 1-2, p. 169-178, nov. 2007.
- BOUFFARD, J. *et al.* Tonic Pain Experienced during Locomotor Training Impairs Retention Despite Normal Performance during Acquisition. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 28, p. 9190-9195, 9 jul. 2014.
- BOUFFARD, J. *et al.* Pain Induced during Both the Acquisition and Retention Phases of Locomotor Adaptation Does Not Interfere with Improvements in Motor Performance. *Neural plasticity*, v. 2016, n. 1, p. 8539096-9, 2016.
- BOUYER, L. J. G.; ROSSIGNOL, S. Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. II. Spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, v. 90, n. 6, p. 3640-3653, dez. 2003.
- BRENÉ, S. *et al.* Running is rewarding and antidepressive. *Physiology & Behavior*, v. 92, n. 1-2, p. 136-140, 10 set. 2007.
- BRITO, R. G.; RASMUSSEN, L. A.; SLUKA, K. A. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain reports*, v. 2, n. 5, p. e618, set. 2017.
- BROWN, S. H. M. *et al.* ISSLS prize winner: Adaptations to the multifidus muscle in response to experimentally induced intervertebral disc degeneration. *Spine*, v. 36, n. 21, p. 1728-1736, 1 out. 2011.
- BRUMAGNE, S.; CORDO, P.; VERSCHUEREN, S. Proprioceptive weighting changes in persons with low back pain and elderly persons during upright standing. *Neuroscience Letters*, v. 366, n. 1, p. 63-66, 5 ago. 2004.
- BRUMAGNE, S.; LYSENS, R.; SPAEPEN, A. Lumbosacral position sense during pelvic tilting in men and women without low back pain: test development and reliability assessment. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 29, n. 6, p. 345-351, jun. 1999.
- CAIRNS, B. E.; SESSLE, B. J.; HU, J. W. Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles. *The Journal of neuroscience*, v. 18, n. 19, p. 8056-8064, 1 out. 1998a.
- CAIRNS, B. E.; SESSLE, B. J.; HU, J. W. Evidence That Excitatory Amino Acid Receptors within the Temporomandibular Joint Region Are Involved in the Reflex Activation of the Jaw Muscles. *The Journal of neuroscience*, v. 18, n. 19, p. 8056-8064, 1 out. 1998b.
- CANO, A.; BARTERIAN, J. A.; HELLER, J. B. Empathic and nonempathic interaction in chronic pain couples. *The Clinical journal of pain*, v. 24, n. 8, p. 678-684, out. 2008.
- CANO, A.; JOHANSEN, A. B.; FRANZ, A. Multilevel analysis of couple congruence on pain, interference, and disability. *Pain*, v. 118, n. 3, p. 369-379, 5 dez. 2005.
- CARSON, J. W. *et al.* Conflict about expressing emotions and chronic low back pain: associations with pain and anger.

- The Journal of Pain*, v. 8, n. 5, p. 405–411, maio 2007.
- CASTROFLORIO, T. *et al.* Effect of experimental jaw-muscle pain on the spatial distribution of surface EMG activity of the human masseter muscle during tooth clenching. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 39, n. 2, p. 81–92, 18 ago. 2011.
- CERVERO, F.; IGGO, A.; OGAWA, H. Nociceptor-driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal cord of the cat. *Pain*, v. 2, n. 1, p. 5–24, mar. 1976.
- CHACUR, M. *et al.* Role of spinal microglia in myositis-induced central sensitisation: an immunohistochemical and behavioural study in rats. *European journal of pain*, London, England, v. 13, n. 9, p. 915–923, out. 2009.
- CHAE, G.-N.; KWAK, S.-J. NF-kappaB is involved in the TNF-alpha induced inhibition of the differentiation of 3T3-L1 cells by reducing PPARgamma expression. *Experimental & molecular medicine*, v. 35, n. 5, p. 431–437, 31 out. 2003.
- CHANG, Y.-W.; WAXMAN, S. G. Minocycline attenuates mechanical allodynia and central sensitization following peripheral second-degree burn injury. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 11, n. 11, p. 1146–1154, nov. 2010.
- CHEN, Y.-W. *et al.* Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. *Anesthesia and analgesia*, v. 114, n. 6, p. 1330–1337, jun. 2012.
- CHIANG, C. Y. *et al.* Central sensitization in medullary dorsal horn involves gap junctions and hemichannels. *Neuroreport*, v. 21, n. 3, p. 233–237, 17 fev. 2010.
- CHIECHIO, S. *et al.* Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Molecular pharmacology*, v. 75, n. 5, p. 1014–1020, maio 2009.
- CIUBOTARIU, A.; ARENDT-NIELSEN, L.; GRAVEN-NIELSEN, T. The influence of muscle pain and fatigue on the activity of synergistic muscles of the leg. *European journal of applied physiology*, v. 91, n. 5-6, p. 604–614, 1 maio 2004.
- CLARKE, R. W.; HARRIS, J. The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain research. Brain research reviews*, v. 46, n. 2, p. 163–172, out. 2004.
- CORDO, P. *et al.* Proprioceptive coordination of movement sequences: role of velocity and position information. *Journal of Neurophysiology*, v. 71, n. 5, p. 1848–1861, maio 1994.
- COURTNEY, C. A. *et al.* Heightened flexor withdrawal responses in subjects with knee osteoarthritis. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 10, n. 12, p. 1242–1249, dez. 2009.
- CÔTÉ, M.-P.; GOSSARD, J.-P. Step Training-Dependent Plasticity in Spinal Cutaneous Pathways. *The Journal of neuroscience*, v. 24, n. 50, p. 11317–11327, 15 dez. 2004.
- CRAIG, A. D.; KNIFFKI, K.-D. Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. *The Journal of Physiology*, v. 365, n. 1, p. 197–221, ago. 1985.
- CREMEANS-SMITH, J. K. *et al.* Spouses' and physicians' perceptions of pain severity in older women with osteoarthritis: dyadic agreement and patients' well-being. *Pain*, v. 106, n. 1-2, p. 27–34, nov. 2003.
- CROWN, E. D. *et al.* Instrumental learning within the spinal cord: IV. Induction and retention of the behavioral deficit observed after noncontingent shock. *Behavioral Neuroscience*, v. 116, n. 6, p. 1032, 1 dez. 2002.

- CROWN, E.; GRAU, J. Evidence that descending serotonergic systems protect spinal cord plasticity against the disruptive effect of uncontrollable stimulation. *Experimental neurology*, v. 196, n. 1, p. 164–176, nov. 2005.
- D’HOOGE, R. *et al.* Increased intramuscular fatty infiltration without differences in lumbar muscle cross-sectional area during remission of unilateral recurrent low back pain. *Manual Therapy*, v. 17, n. 6, p. 584–588, dez. 2012.
- D’HOOGE, R. *et al.* Lumbar muscle dysfunction during remission of unilateral recurrent nonspecific low-back pain: evaluation with muscle functional MRI. *The Clinical journal of pain*, v. 29, n. 3, p. 187–194, mar. 2013.
- DAHM, K. T. *et al.* Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, p. CD007612, 16 jun. 2010.
- DANNEELS, L. A. *et al.* CT imaging of trunk muscles in chronic low back pain patients and healthy control subjects. *European Spine Journal*, v. 9, n. 4, p. 266–272, ago. 2000.
- DANNEELS, L. A. *et al.* Effects of three different training modalities on the cross sectional area of the lumbar multifidus muscle in patients with chronic low back pain. *British Journal of Sports Medicine*, v. 35, n. 3, p. 186–191, jun. 2001.
- DAVIS, D. A.; LUECKEN, L. J.; ZAUTRA, A. J. Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood? A meta-analytic review of the literature. *The Clinical journal of pain*, v. 21, n. 5, p. 398–405, set. 2005.
- DAVIS, K.; SEOL, H. Injury-induced kinematic compensations within the lower back: impact of non-lower back injuries. *Ergonomics*, v. 48, n. 2, p. 135–149, 9 nov. 2010.
- DE GROOT, K. I. *et al.* Assessing short- and long-term recovery from lumbar surgery with pre-operative biographical, medical and psychological variables. *British Journal of Health Psychology*, v. 2, n. 3, p. 229–243, 1 set. 1997.
- DE LEON, R. D. *et al.* Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats. *Journal of Neurophysiology*, v. 79, n. 3, p. 1329–1340, mar. 1998.
- DE RUGY, A.; LOEB, G. E.; CARROLL, T. J. Muscle Coordination Is Habitual Rather than Optimal. *Journal of Neuroscience*, v. 32, n. 21, p. 7384–7391, 23 maio 2012.
- DEL SANTO, F. *et al.* Corticospinal drive during painful voluntary contractions at constant force output. *Brain Research*, v. 1128, p. 91–98, jan. 2007.
- DIEDRICHSEN, J.; SHADMEHR, R.; IVRY, R. B. The coordination of movement: optimal feedback control and beyond. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 14, n. 1, p. 31–39, jan. 2010.
- DIETRICH, A.; MCDANIEL, W. F. Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine*, v. 38, n. 5, p. 536–541, out. 2004.
- DIETZ, V.; SINKJAER, T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *The Lancet. Neurology*, v. 6, n. 8, p. 725–733, ago. 2007.
- DJUPSJÖBACKA, M. *et al.* Influences on the gamma-muscle-spindle system from contralateral muscle afferents stimulated by KCl and lactic acid. *Neuroscience research*, v. 21, n. 4, p. 301–309, fev. 1995.
- DJUPSJÖBACKA, M.; JOHANSSON, H.; BERGENHEIM, M. Influences on the gamma-muscle-spindle system from muscle afferents stimulated by increased intramuscular concentrations of arachidonic

- acid. *Brain Research*, v. 663, n. 2, p. 293–302, 14 nov. 1994.
- DRAHOVZAL, D. N.; STEWART, S. H.; SULLIVAN, M. J. L. Tendency to catastrophize somatic sensations: pain catastrophizing and anxiety sensitivity in predicting headache. *Cognitive behaviour therapy*, v. 35, n. 4, p. 226–235, 2006.
- DUNN, A. L. *et al.* Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American journal of preventive medicine*, v. 28, n. 1, p. 1–8, jan. 2005.
- ECCLES, J. C.; ECCLES, R. M.; LUNDBERG, A. Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. *The Journal of Physiology*, v. 138, n. 2, p. 227–252, 30 set. 1957.
- EDWARDS, R. R. *et al.* Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, v. 55, n. 2, p. 325–332, 15 abr. 2006.
- EDWARDS, R. R. *et al.* Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 7, n. 4, p. 216–224, abr. 2011.
- EISENBERGER, N. I. *et al.* An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, v. 126, n. 1-3, p. 132–138, 15 dez. 2006.
- ELLRICH, J.; TREEDE, R. D. Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta physiologica scandinavica*, v. 163, n. 4, p. 391–401, ago. 1998.
- ERIKSSON CROMMERT, M. *et al.* Directional preference of activation of abdominal and paraspinal muscles during position-control tasks in sitting. *Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, v. 35, p. 9–16, ago. 2017.
- ERVILHA, U. F. *et al.* The effect of muscle pain on elbow flexion and coactivation tasks. *Experimental Brain Research*, v. 156, n. 2, p. 174–182, 1 maio 2004a.
- ERVILHA, U. F. *et al.* Effect of load level and muscle pain intensity on the motor control of elbow-flexion movements. *European journal of applied physiology*, v. 92, n. 1-2, p. 168–175, 1 jun. 2004b.
- ERVILHA, U. F. *et al.* Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions. *Experimental Brain Research*, v. 164, n. 2, p. 215–224, 11 jun. 2005.
- FALLA, D. *et al.* Muscle pain induces task-dependent changes in cervical agonist/antagonist activity. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 2, p. 601–609, 26 out. 2006.
- FALLA, D.; ARENDT-NIELSEN, L.; FARINA, D. The pain-induced change in relative activation of upper trapezius muscle regions is independent of the site of noxious stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 1, p. 150–157, jan. 2009.
- FALLA, D.; FARINA, D.; GRAVEN-NIELSEN, T. Experimental muscle pain results in reorganization of coordination among trapezius muscle subdivisions during repetitive shoulder flexion. *Experimental Brain Research*, v. 178, n. 3, p. 385–393, 19 out. 2006.
- FARINA, D. Experimental muscle pain reduces initial motor unit discharge rates during sustained submaximal contractions. *Journal of Applied Physiology*, v. 98, n. 3, p. 999–1005, 12 nov. 2004.
- FARINA, D. Spike-triggered average torque and muscle fiber conduction velocity of low-threshold motor units following submaximal endurance contractions. *Journal of Applied Physiology*, v. 98, n. 4, p. 1495–1502, 1 abr. 2005.
- FARINA, D. *et al.* Effect of experimental muscle pain on motor unit firing rate and conduction

- velocity. *Journal of Neurophysiology*, v. 91, n. 3, p. 1250–1259, mar. 2004.
- FARINA, D.; ARENDT-NIELSEN, L.; GRAVEN-NIELSEN, T. Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 116, n. 7, p. 1558–1565, jul. 2005.
- FARINA, S. *et al.* Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, v. 314, n. 1, p. 97–101, 2001.
- FERGUSON, A. R. *et al.* Central nociceptive sensitization vs. spinal cord training: opposing forms of plasticity that dictate function after complete spinal cord injury. *Frontiers in physiology*, v. 3, p. 396, 2012.
- FERGUSON, A. R.; CROWN, E. D.; GRAU, J. W. Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience*, v. 141, n. 1, p. 421–431, 11 ago. 2006.
- FISHER, P. W. *et al.* Increased Ccn2, substance P and tissue fibrosis are associated with sensorimotor declines in a rat model of repetitive overuse injury. *Journal of cell communication and signaling*, v. 9, n. 1, p. 37–54, mar. 2015.
- FITTS, R. H.; RILEY, D. R.; WIDRICK, J. J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *The Journal of experimental biology*, v. 204, n. Pt 18, p. 3201–3208, set. 2001.
- FLOR, H. *et al.* Efficacy of EMG biofeedback, pseudo-therapy, and conventional medical treatment for chronic rheumatic back pain. *Pain*, v. 17, n. 1, p. 21–31, set. 1983.
- FLOR, H. *et al.* Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, v. 224, n. 1, p. 5–8, 7 mar. 1997.
- FOREMAN, R. D.; SCHMIDT, R. F.; WILLIS, W. D. Effects of mechanical and chemical stimulation of fine muscle afferents upon primate spinothalamic tract cells. *The Journal of Physiology*, v. 286, n. 1, p. 215–231, jan. 1979.
- FORTIN, M.; MACEDO, L. G. Multifidus and paraspinal muscle group cross-sectional areas of patients with low back pain and control patients: a systematic review with a focus on blinding. *Physical Therapy*, v. 93, n. 7, p. 873–888, jul. 2013.
- FRIEL, K. *et al.* Ipsilateral hip abductor weakness after inversion ankle sprain. *Journal of athletic training*, v. 41, n. 1, p. 74–78, jan. 2006.
- FROST, R. A.; LANG, C. H.; GELATO, M. C. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor- α inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology*, v. 138, n. 10, p. 4153–4159, out. 1997.
- GARN, S. N.; NEWTON, R. A. Kinesthetic awareness in subjects with multiple ankle sprains. *Physical Therapy*, v. 68, n. 11, p. 1667–1671, nov. 1988.
- GENTILUCCI, M. *et al.* The role of proprioception in the control of prehension movements: a kinematic study in a peripherally deafferented patient and in normal subjects. *Experimental Brain Research*, v. 99, n. 3, p. 483–500, 1994.
- GERIN, C. G. *et al.* Motor activity affects dopaminergic and noradrenergic systems of the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *Synapse*, New York, N.Y., v. 65, n. 12, p. 1282–1288, dez. 2011.
- GHIONE, S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*, Dallas, Tex.: 1979, v. 28, n. 3, p. 494–504, set. 1996.

- GHIONE, S. *et al.* Comparison of sensory and pain threshold in tooth pulp stimulation in normotensive man and essential hypertension. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, v. 3, n. 3, p. S113-5, dez. 1985.
- GLAROS, A. G.; BURTON, E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 27, n. 1, p. 91-100, fev. 2004.
- GLEESON, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews. Immunology*, v. 11, n. 9, p. 607-615, 5 ago. 2011.
- GOLDSPINK, G. Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *Journal of anatomy*, v. 194 (Pt 3), p. 323-334, abr. 1999.
- GOUBERT, D. *et al.* Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 17, n. 9, p. 1285-1296, 26 abr. 2017.
- GOUBERT, L. *et al.* Facing others in pain: the effects of empathy. *Pain*, v. 118, n. 3, p. 285-288, 5 dez. 2005.
- GOZARIU, M. *et al.* Temporal Summation of C-Fiber Afferent Inputs: Competition Between Facilitatory and Inhibitory Effects on C-Fiber Reflex in the Rat. *Journal of Neurophysiology*, 1 dez. 1997.
- GRAU, J. W. *et al.* Uncontrollable stimulation undermines recovery after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*, v. 21, n. 12, p. 1795-1817, dez. 2004.
- GRAU, J. W.; BARSTOW, D. G.; JOYNES, R. L. Instrumental learning within the spinal cord: I. Behavioral properties. *Behavioral Neuroscience*, v. 112, n. 6, p. 1366, 1 dez. 1998.
- GRAVEN-NIELSEN, T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement*, v. 122, p. 1-43, 2006.
- GRAVEN-NIELSEN, T. *et al.* Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. *Muscle & Nerve*, v. 26, n. 5, p. 708-712, 24 out. 2002.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Current Rheumatology Reports*, v. 10, n. 6, p. 475-481, 8 jan. 2009.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; MENSE, S. S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *The Clinical journal of pain*, v. 17, n. 1, p. 2-10, mar. 2001.
- GRAVEN-NIELSEN, T.; SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, v. 105, n. 2, p. 156-164, abr. 1997.
- GREEN, A. D. *et al.* The relationship between empathy and estimates of observed pain. *Pain Medicine*, v. 10, n. 2, p. 381-392, mar. 2009.
- GREENWOOD, B. N. *et al.* Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, v. 217, n. 2, p. 354-362, 1 mar. 2011.
- GRÖNROOS, M.; PERTOVAARA, A. Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neuroscience Letters*, v. 159, n. 1-2, p. 215-218, 3 set. 1993.

- HALL, T.; QUINTNER, J. Responses to mechanical stimulation of the upper limb in painful cervical radiculopathy. *The Australian journal of physiotherapy*, v. 42, n. 4, p. 277–285, 1996.
- HAMILL, J. *et al.* A dynamical systems approach to lower extremity running injuries. *Clinical Biomechanics*, 1999.
- HENRIKSEN, M. *et al.* Experimental muscle pain during a forward lunge — the effects on knee joint dynamics and electromyographic activity. *British Journal of Sports Medicine*, v. 43, n. 7, p. 503–507, 6 jul. 2009.
- HENRIKSEN, M. *et al.* Experimental Knee Pain Reduces Muscle Strength. *The Journal of Pain*, v. 12, n. 4, p. 460–467, 1 abr. 2011.
- HEPPELMANN, B. *et al.* Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings (“free nerve endings”) in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *The Journal of comparative neurology*, v. 292, n. 1, p. 103–116, 1 fev. 1990.
- HERBISON, G. J.; JAWEED, M. M.; DITUNNO, J. F. Muscle atrophy in rats following denervation, casting, inflammation, and tenotomy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 60, n. 9, p. 401–404, set. 1979.
- HERKENHAM, M. *et al.* Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of neuroscience*, v. 11, n. 2, p. 563–583, fev. 1991.
- HIDES, J. A. *et al.* Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. *Spine*, v. 19, n. 2, p. 165–172, 15 jan. 1994.
- HIDES, J. A.; RICHARDSON, C. A.; JULL, G. A. Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute, first-episode low back pain. *Spine*, v. 21, n. 23, p. 2763–2769, 1 dez. 1996.
- HIDES, J. *et al.* Multifidus size and symmetry among chronic LBP and healthy asymptomatic subjects. *Manual Therapy*, v. 13, n. 1, p. 43–49, fev. 2008.
- HODGES, P. W. Pain and motor control: From the laboratory to rehabilitation. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 21, n. 2, p. 220–228, 1 abr. 2011.
- HODGES, P. W. *et al.* Experimental muscle pain changes feedforward postural responses of the trunk muscles. *Experimental Brain Research*, v. 151, n. 2, p. 262–271, jul. 2003.
- HODGES, P. W. *et al.* Trunk muscle activity is increased during experimental back pain, but the pattern varies between individuals. In: PROCEEDINGS INTERNATIONAL SOCIETY FOR ELECTROPHYSIOLOGY AND KINESIOLOGY. *Anais [...]* 2006a.
- HODGES, P. W. *et al.* Rapid Atrophy of the Lumbar Multifidus Follows Experimental Disc or Nerve Root Injury. *Spine*, v. 31, n. 25, p. 2926–2933, dez. 2006b.
- HODGES, P. W. *et al.* Changes in the mechanical properties of the trunk in low back pain may be associated with recurrence. *Journal of Biomechanics*, v. 42, n. 1, p. 61–66, jan. 2009a.
- HODGES, P. W. *et al.* Pain induced by injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad and effect on coordination of the quadriceps muscles. *Arthritis & Rheumatism*, v. 61, n. 1, p. 70–77, 15 jan. 2009b.
- HODGES, P. W. *et al.* Corticomotor excitability of back muscles is affected by intervertebral disc lesion in pigs. *European Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 7, p. 1490–1500, abr. 2009c.
- HODGES, P. W. *et al.* New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches.

- European journal of pain*, London, England, v. 17, n. 8, p. 1138–1146, set. 2013.
- HODGES, P. W. *et al.* Can Proinflammatory Cytokine Gene Expression Explain Multifidus Muscle Fiber Changes After an Intervertebral Disc Lesion? *Spine*, v. 39, n. 13, p. 1010–1017, jun. 2014.
- HODGES, P. W. *et al.* Multifidus muscle changes after back injury are characterized by structural remodeling of muscle, adipose and connective tissue, but not muscle atrophy: Molecular and morphological evidence. *Spine*, 30 abr. 2015.
- HODGES, P. W.; DANNEELS, L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 49, n. 6, p. 464–476, jun. 2019.
- HODGES, P. W.; ERVILHA, U. F.; GRAVEN-NIELSEN, T. Changes in Motor Unit Firing Rate in Synergist Muscles Cannot Explain the Maintenance of Force During Constant Force Painful Contractions. *The Journal of Pain*, v. 9, n. 12, p. 1169–1174, 1 dez. 2008.
- HODGES, P. W.; MOSELEY, G. L. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 13, n. 4, p. 361–370, ago. 2003.
- HODGES, P. W.; RICHARDSON, C. A. Inefficient Muscular Stabilization of the Lumbar Spine Associated With Low Back Pain: A Motor Control Evaluation of Transversus Abdominis. *Spine*, v. 21, n. 22, p. 2640, 15 nov. 1996.
- HODGES, P. W.; SMEETS, R. J. Interaction Between Pain, Movement, and Physical Activity. *The Clinical journal of pain*, v. 31, n. 2, p. 97–107, fev. 2015.
- HODGES, P. W.; TSAO, H.; SIMS, K. Gain of postural responses increases in response to real and anticipated pain. *Experimental Brain Research*, 24 jun. 2015.
- HODGES, P. W.; TUCKER, K. J. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*, v. 152, n. 3 Suppl, p. S90–8, mar. 2011.
- HOFFMAN, M. D. *et al.* Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Journal of rehabilitation research and development*, v. 42, n. 2, p. 183–190, mar. 2005.
- HOFFMANN, P.; TERENIUS, L.; THORÉN, P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regulatory peptides*, v. 28, n. 2, p. 233–239, 24 abr. 1990.
- HOGEWEG, J. A. *et al.* The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *British journal of rheumatology*, v. 34, n. 1, p. 61–67, jan. 1995.
- HOHMANN, A. G.; SUPLITA, R. L. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *The AAPS journal*, v. 8, n. 4, p. E693–708, 17 nov. 2006.
- HOLM, L. W. *et al.* Widespread pain following whiplash-associated disorders: incidence, course, and risk factors. *The Journal of rheumatology*, v. 34, n. 1, p. 193–200, jan. 2007.
- HOLROYD, K. A. *et al.* Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *Journal of consulting and clinical psychology*, v. 52, n. 6, p. 1039–1053, dez. 1984.
- HOOK, M. A.; HUIE, J. R.; GRAU, J. W. Peripheral inflammation undermines the plasticity of the isolated spinal cord. *Behavioral Neuroscience*, v. 122, n. 1, p. 233–249, fev. 2008.
- HORTOBÁGYI, T. *et al.* Aberrations in the control of quadriceps muscle force

- in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, v. 51, n. 4, p. 562–569, 15 ago. 2004.
- HSU, M. C. *et al.* Sustained pain reduction through affective self-awareness in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Journal of general internal medicine*, v. 25, n. 10, p. 1064–1070, out. 2010.
- IMBIEROWICZ, K.; EGGLE, U. T. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *European Journal of Pain*, v. 7, n. 2, p. 113–119, 2003.
- INGHAM, D. *et al.* The effect of pain on training-induced plasticity of the corticomotor system. *European journal of pain*, London, England, v. 15, n. 10, p. 1028–1034, nov. 2011.
- JAMES, G. *et al.* Macrophage polarization contributes to local inflammation and structural change in the multifidus muscle after intervertebral disc injury. *European Spine Journal*, v. 27, n. 8, p. 1744–1756, ago. 2018.
- JAMES, G. *et al.* ISSLS Prize in Basic science 2019: Physical activity attenuates fibrotic alterations to the multifidus muscle associated with intervertebral disc degeneration. *European Spine Journal*, v. 28, n. 5, p. 893–904, maio 2019.
- JI, R.-R. *et al.* Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*, v. 26, n. 12, p. 696–705, dez. 2003.
- JOHANSSON, H.; SOJKA, P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Medical hypotheses*, v. 35, n. 3, p. 196–203, jul. 1991.
- JOHNSTON, V. *et al.* Neck movement and muscle activity characteristics in female office workers with neck pain. *Spine*, v. 33, n. 5, p. 555–563, 1 mar. 2008.
- JOSHI, S. K. *et al.* mTOR regulates fatty infiltration through SREBP-1 and PPAR after a combined massive rotator cuff tear and suprascapular nerve injury in rats. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 31, n. 5, p. 724–730, maio 2013.
- JOYNES, R. L. *et al.* Instrumental learning within the spinal cord: V. Evidence the behavioral deficit observed after noncontingent nociceptive stimulation reflects an intraspinal modification. *Behavioural Brain Research*, v. 141, n. 2, p. 159–170, maio 2003.
- KAMI, K.; TAJIMA, F.; SENBA, E. Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. *Anatomical science international*, v. 92, n. 1, p. 79–90, jan. 2017.
- KANTAK, S. S.; WINSTEIN, C. J. Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: a focused review and perspective. *Behavioural Brain Research*, v. 228, n. 1, p. 219–231, 1 mar. 2012.
- KARAYANNIS, N. V. *et al.* Fear of Movement Is Related to Trunk Stiffness in Low Back Pain. *PLoS ONE*, v. 8, n. 6, p. e67779, 2013.
- KATZ, R.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Recurrent inhibition in humans. *Progress in neurobiology*, v. 57, n. 3, p. 325–355, 1998.
- KENSHALO, D. R. *et al.* SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Research*, v. 454, n. 1-2, p. 378–382, 28 jun. 1988.
- KHASAR, S. G.; GREEN, P. G.; LEVINE, J. D. Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat. *Pain*, v. 116, n. 1-2, p. 79–86, jul. 2005.
- KISTEMAKER, D. A. *et al.* The central nervous system does not minimize energy cost

- in arm movements. *Journal of Neurophysiology*, v. 104, n. 6, p. 2985–2994, dez. 2010.
- KJAER, P. *et al.* Are MRI-defined fat infiltrations in the multifidus muscles associated with low back pain? *BMC medicine*, v. 5, p. 2, 25 jan. 2007.
- KLYNE, D. M.; BARBE, M. F.; HODGES, P. W. Systemic inflammatory profiles and their relationships with demographic, behavioural and clinical features in acute low back pain. *Brain, behavior, and immunity*, v. 60, p. 84–92, fev. 2017.
- KNIFFKI, K.-D.; MIZUMURA, K. Responses of neurons in VPL and VPL-VL region of the cat to algescic stimulation of muscle and tendon. *Journal of Neurophysiology*, v. 49, n. 3, p. 649–661, mar. 1983.
- KNIFFKI, K.-D.; SCHOMBURG, E. D.; STEFFENS, H. Synaptic responses of lumbar alpha-motoneurons to chemical algescic stimulation of skeletal muscle in spinal cats. *Brain Research*, v. 160, n. 3, p. 549, 1979.
- KNIFFKI, K.-D.; SCHOMBURG, E. D.; STEFFENS, H. Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon alpha-motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Research*, v. 206, n. 2, p. 361–370, 16 fev. 1981.
- KNIKOU, M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 171, n. 1, p. 1–12, 15 jun. 2008.
- KOFLER, M. *et al.* Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, v. 246, n. 2, p. 97–100, 24 abr. 1998.
- KOLTYN, K. F. Analgesia following exercise: a review. *Sports medicine*, Auckland, N. Z., v. 29, n. 2, p. 85–98, fev. 2000.
- KOLTYN, K. F.; UMEDA, M. Exercise, hypoalgesia and blood pressure. *Sports medicine*, Auckland, N. Z., v. 36, n. 3, p. 207–214, 2006.
- KONTTINEN, Y. T. *et al.* The relation of extraarticular tenderness to inflammatory joint disease and personality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, v. 19, n. 6, p. 851–855, jun. 1992.
- KULKARNI, B. *et al.* Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis & Rheumatism*, v. 56, n. 4, p. 1345–1354, abr. 2007.
- KUMAR, S. Cumulative load as a risk factor for back pain. *Spine*, v. 15, n. 12, p. 1311–1316, dez. 1990.
- KURU, S. *et al.* Expression of tumor necrosis factor-alpha in regenerating muscle fibers in inflammatory and non-inflammatory myopathies. *Acta neuropathologica*, v. 105, n. 3, p. 217–224, mar. 2003.
- KWAK, H.-B. *et al.* Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *The FASEB Journal*, v. 25, n. 3, p. 1106–1117, mar. 2011.
- LAM, T.; ANDERSCHITZ, M.; DIETZ, V. Contribution of feedback and feedforward strategies to locomotor adaptations. *Journal of Neurophysiology*, v. 95, n. 2, p. 766–773, fev. 2006.
- LANGFORD, D. J. *et al.* Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*, New York, N.Y., v. 312, n. 5782, p. 1967–1970, 30 jun. 2006.
- LANNERSTEN, L.; KOSEK, E. Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *Pain*, v. 151, n. 1, p. 77–86, out. 2010.
- LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.

- The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 10, n. 9, p. 895–926, set. 2009.
- LAURSEN, B. S. *et al.* Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *European Journal of Pain*, v. 9, n. 3, p. 267–275, jun. 2005.
- LÁPOSSY, E. *et al.* The frequency of transition of chronic low back pain to fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*, v. 24, n. 1, p. 29–33, 1995.
- LE PERA, D. *et al.* Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 112, n. 9, p. 1633–1641, set. 2001.
- LEWANDOWSKI, A. S. *et al.* Systematic review of family functioning in families of children and adolescents with chronic pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 11, n. 11, p. 1027–1038, nov. 2010.
- LI, Y. P.; SCHWARTZ, R. J. TNF-alpha regulates early differentiation of C2C12 myoblasts in an autocrine fashion. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, v. 15, n. 8, p. 1413–1415, jun. 2001.
- LINDSTROEM, R.; GRAVEN-NIELSEN, T.; FALLA, D. Current pain and fear of pain contribute to reduced maximum voluntary contraction of neck muscles in patients with chronic neck pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 93, n. 11, p. 2042–2048, nov. 2012.
- LINDSTRØM, R. *et al.* Association between neck muscle coactivation, pain, and strength in women with neck pain. *Manual Therapy*, v. 16, n. 1, p. 80–86, fev. 2011.
- LOEB, G. E. Optimal isn't good enough. *Biological Cybernetics*, v. 106, n. 11-12, p. 757–765, dez. 2012.
- LOVICK, T. A. Integrated activity of cardiovascular and pain regulatory systems: role in adaptive behavioural responses. *Progress in neurobiology*, v. 40, n. 5, p. 631–644, maio 1993.
- LÓPEZ-ÁLVAREZ, V. M. *et al.* Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury. *Pain*, v. 156, n. 9, p. 1812–1825, set. 2015.
- LUMLEY, M. A. *et al.* Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *Journal of clinical psychology*, v. 67, n. 9, p. 942–968, set. 2011.
- LUND, J. P. *et al.* The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, v. 69, n. 5, p. 683–694, 1991.
- LUNDBERG, A. Multisensory control of spinal reflex pathways. *Progress in brain research*, v. 50, p. 11–28, 1979.
- LUNDBERG, A.; MALMGREN, K.; SCHOMBURG, E. D. Role of joint afferents in motor control exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. *The Journal of Physiology*, v. 284, n. 1, p. 327–343, nov. 1978.
- MACFARLANE, G. J. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. *Bailliere's best practice & research. Clinical rheumatology*, v. 13, n. 3, p. 403–414, set. 1999.
- MADELEINE, P. *et al.* Experimental muscle pain changes the spatial distribution of upper trapezius muscle activity during sustained contraction. *Clinical Neurophysiology*, v. 117, n. 11, p. 2436–2445, nov. 2006.

- MADELEINE, P.; MATHIASSEN, S. E.; ARENDT-NIELSEN, L. Changes in the degree of motor variability associated with experimental and chronic neck-shoulder pain during a standardised repetitive arm movement. *Experimental Brain Research*, v. 185, n. 4, p. 689-698, 20 nov. 2008.
- MADELEINE, P.; VOIGT, M.; ARENDT-NIELSEN, L. Reorganisation of human step initiation during acute experimental muscle pain. *Gait & Posture*, v. 10, n. 3, p. 240-247, dez. 1999.
- MAIHÖFNER, C. *et al.* The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*, v. 130, n. Pt 10, p. 2671-2687, out. 2007.
- MANNION, A. F. Fibre type characteristics and function of the human paraspinal muscles: normal values and changes in association with low back pain. *Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, v. 9, n. 6, p. 363-377, dez. 1999.
- MANNION, A. F. *et al.* Influence of age and duration of symptoms on fibre type distribution and size of the back muscles in chronic low back pain patients. *European Spine Journal*, v. 9, n. 4, p. 273-281, ago. 2000.
- MARRAS, W. S. *et al.* Spine loading in patients with low back pain during asymmetric lifting exertions. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, v. 4, n. 1, p. 64-75, jan. 2004.
- MARSDEN, C. D.; MERTON, P. A.; MORTON, H. B. Stretch reflex and servo action in a variety of human muscles. *The Journal of Physiology*, v. 259, n. 2, p. 531-560, jul. 1976.
- MARTIN, P. G. *et al.* Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 5, p. 1277-1289, 3 jan. 2008.
- MARTIRE, L. M. *et al.* Older spouses "perceptions of partners" chronic arthritis pain: implications for spousal responses, support provision, and caregiving experiences. *Psychology and aging*, v. 21, n. 2, p. 222-230, jun. 2006.
- MATRE, D. A. *et al.* The influence of experimental muscle pain on the human soleus stretch reflex during sitting and walking. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 110, n. 12, p. 2033-2043, dez. 1999.
- MATRE, D.; ARENDT-NEILSEN, L.; KNARDAHL, S. Effects of localization and intensity of experimental muscle pain on ankle joint proprioception. *European Journal of Pain*, v. 6, n. 4, p. 245-260, 2002.
- MATTHEWS, P. B. Observations on the automatic compensation of reflex gain on varying the pre-existing level of motor discharge in man. *The Journal of Physiology*, v. 374, n. 1, p. 73-90, maio 1986.
- MEEUS, M. *et al.* Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, v. 42, n. 9, p. 884-890, out. 2010.
- MELTZER-BRODY, S. *et al.* Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology*, v. 109, n. 4, p. 902-908, abr. 2007.
- MENSE, S. S.; CRAIG, A. D. Spinal and supraspinal terminations of primary afferent fibers from the gastrocnemius-soleus muscle in the cat. *Neuroscience*, v. 26, n. 3, p. 1023-1035, set. 1988.
- MEREDITH, P. J.; STRONG, J.; FEENEY, J. A. Evidence of a relationship between adult

- attachment variables and appraisals of chronic pain. *Pain research & management: the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*, v. 10, n. 4, p. 191–200, 2005.
- MEREDITH, P. J.; STRONG, J.; FEENEY, J. A. The relationship of adult attachment to emotion, catastrophizing, control, threshold and tolerance, in experimentally-induced pain. *Pain*, v. 120, n. 1-2, p. 44–52, jan. 2006.
- MESSIER, S. P. *et al.* Osteoarthritis of the knee: effects on gait, strength, and flexibility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 73, n. 1, p. 29–36, jan. 1992.
- MEUNIER, S. *et al.* Monosynaptic Ia excitation and recurrent inhibition from quadriceps to ankle flexors and extensors in man. *The Journal of Physiology*, v. 423, n. 1, p. 661–675, abr. 1990.
- MICHELOTTI, A.; FARELLA, M.; MARTINA, R. Sensory and motor changes of the human jaw muscles during induced orthodontic pain. *European journal of orthodontics*, v. 21, n. 4, p. 397–404, ago. 1999.
- MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*, v. 57, n. 1, p. 1–164, jan. 1999.
- MITSI, V.; ZACHARIOU, V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*, v. 338, p. 81–92, 3 dez. 2016.
- MORONE, N. E.; GRECO, C. M.; WEINER, D. K. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: a randomized controlled pilot study. *Pain*, v. 134, n. 3, p. 310–319, fev. 2008.
- MOSELEY, G. L.; NICHOLAS, M. K.; HODGES, P. W. Does anticipation of back pain predispose to back trouble? *Brain*, v. 127, n. Pt 10, p. 2339–2347, out. 2004.
- MOURÃO, A. F.; BLYTH, F. M.; BRANCO, J. C. Generalised musculoskeletal pain syndromes. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, v. 24, n. 6, p. 829–840, dez. 2010.
- MULLINGTON, J. M. *et al.* Sleep loss and inflammation. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, v. 24, n. 5, p. 775–784, out. 2010.
- NANDIGAMA, P.; BORSZCZ, G. S. Affective analgesia following the administration of morphine into the amygdala of rats. *Brain Research*, v. 959, n. 2, p. 343–354, 10 jan. 2003.
- NEUGEBAUER, V. *et al.* Forebrain pain mechanisms. *Brain research reviews*, v. 60, n. 1, p. 226–242, abr. 2009.
- NEWCOMER, K. L. *et al.* Differences in repositioning error among patients with low back pain compared with control subjects. *Spine*, v. 25, n. 19, p. 2488–2493, 1 out. 2000.
- NEZIRI, A. Y. *et al.* Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain*, v. 151, n. 3, p. 798–805, dez. 2010.
- NIELSEN, J. B.; SINKJAER, T. Reflex excitation of muscles during human walking. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 369–375, 2002.
- NIJS, J. *et al.* Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain physician*, v. 15, n. 3 Suppl, p. ES205–13, jul. 2012.
- NOUWEN, A. EMG biofeedback used to reduce standing levels of paraspinal muscle tension in chronic low back pain. *Pain*, v. 17, n. 4, p. 353–360, dez. 1983.
- NYBERG, G.; BLOMQUIST, A. The central projection of muscle afferent fibres to the lower medulla and upper spinal cord: an anatomical study in the cat with the transganglionic

- transport method. *The Journal of comparative neurology*, v. 230, n. 1, p. 99–109, 20 nov. 1984.
- O’SULLIVAN, P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Manual Therapy*, v. 10, n. 4, p. 242–255, nov. 2005.
- OCHSNER, K. N. *et al.* Your pain or mine? Common and distinct neural systems supporting the perception of pain in self and other. *Social cognitive and affective neuroscience*, v. 3, n. 2, p. 144–160, jun. 2008.
- OKADA, Y. Histochemical study on the atrophy of the quadriceps femoris muscle caused by knee joint injuries of rats. *Hiroshima journal of medical sciences*, v. 38, n. 1, p. 13–21, mar. 1989.
- OKIFUJI, A.; HARE, B. D. The association between chronic pain and obesity. *Journal of pain research*, v. 8, p. 399–408, 2015.
- OLMARKER, K.; LARSSON, K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine*, v. 23, n. 23, p. 2538–2544, 1 dez. 1998.
- PARK, S.; TOOLE, T.; LEE, S. Functional roles of the proprioceptive system in the control of goal-directed movement. *Perceptual and motor skills*, v. 88, n. 2, p. 631–647, abr. 1999.
- PAVLIN, D. J. *et al.* Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesthesia and analgesia*, v. 87, n. 4, p. 816–826, out. 1998.
- PEYRON, R.; LAURENT, B.; GARCÍA-LARREA, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Clinical Neurophysiology*, v. 30, n. 5, p. 263–288, out. 2000.
- PICHÉ, M. *et al.* Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome. *Pain*, v. 148, n. 1, p. 49–58, jan. 2010.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E.; MARCHAND-PAUVERT, V. A cervical propriospinal system in man. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 273–279, 2002.
- POLASKI, A. M. *et al.* Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS ONE*, v. 14, n. 1, p. e0210418, 2019.
- POMERANZ, B.; WALL, P. D.; WEBER, W. V. Cord cells responding to fine myelinated afferents from viscera, muscle and skin. *The Journal of Physiology*, v. 199, n. 3, p. 511–532, dez. 1968.
- PUTMAN, C. T. *et al.* Effects of strength, endurance and combined training on myosin heavy chain content and fibre-type distribution in humans. *European journal of applied physiology*, v. 92, n. 4-5, p. 376–384, ago. 2004.
- QUARTANA, P. J.; CAMPBELL, C. M.; EDWARDS, R. R. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert review of neurotherapeutics*, v. 9, n. 5, p. 745–758, maio 2009.
- QUARTANA, P. J.; YOON, K. L.; BURNS, J. W. Anger suppression, ironic processes and pain. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 30, n. 6, p. 455–469, dez. 2007.
- RAICHLLEN, D. A. *et al.* Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’. *The Journal of experimental biology*, v. 215, n. Pt 8, p. 1331–1336, 15 abr. 2012.
- RAICHLLEN, D. A. *et al.* Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *European journal of applied physiology*, v. 113, n. 4, p. 869–875, abr. 2013.
- REIS, J. *et al.* Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

- of the United States of America, v. 106, n. 5, p. 1590–1595, 3 fev. 2009.
- RHUDY, J. L.; MEAGHER, M. W. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, v. 84, n. 1, p. 65–75, jan. 2000.
- RIVERA-ARCONADA, I.; LOPEZ-GARCIA, J. A. Changes in membrane excitability and potassium currents in sensitized dorsal horn neurons of mice pups. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 15, p. 5376–5383, 14 abr. 2010.
- ROLAND, M. O. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clinical biomechanics*, Bristol, Avon, v. 1, n. 2, p. 102–109, maio 1986.
- ROMANO, J. *et al.* Chronic pain patient-partner interactions: Further support for a behavioral model of chronic pain. *Behavior Therapy*, v. 31, n. 3, p. 415–440, 1 jun. 2000.
- ROSA NETO, J. C. *et al.* Acute exhaustive exercise regulates IL-2, IL-4 and MyoD in skeletal muscle but not adipose tissue in rats. *Lipids in health and disease*, v. 10, p. 97, 13 jun. 2011.
- ROSSI, A. *et al.* On the effect of chemically activated fine muscle afferents on interneurons mediating group I non-reciprocal inhibition of extensor ankle and knee muscles in humans. *Brain Research*, v. 815, n. 1, p. 106–110, 2 jan. 1999.
- ROSSI, A.; MAZZOCCHIO, R.; DECCHI, B. Effect of chemically activated fine muscle afferents on spinal recurrent inhibition in humans. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 114, n. 2, p. 279–287, fev. 2003.
- ROSSI, S. *et al.* Early somatosensory processing during tonic muscle pain in humans: relation to loss of proprioception and motor “defensive” strategies. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 114, n. 7, p. 1351–1358, jul. 2003.
- ROY, S. H.; DE, C. L.; CASAVANT, D. A. Lumbar muscle fatigue and chronic lower back pain. *Spine*, v. 14, n. 9, p. 992–1001, 1 set. 1989.
- RUDOMIN, P. Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 508, p. 157–170, 2002.
- SAADÉ, N. E. *et al.* Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research*, v. 751, n. 1, p. 1–12, 14 mar. 1997.
- SAARELA, M. V. *et al.* The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another’s face. *Cerebral cortex*, New York, NY.: 1991, v. 17, n. 1, p. 230–237, jan. 2007.
- SALOMONI, S. E. *et al.* Reduced Maximal Force during Acute Anterior Knee Pain Is Associated with Deficits in Voluntary Muscle Activation. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, p. e0161487, 2016.
- SALOMONI, S. E. *et al.* Motor Strategies Learned during Pain Are Sustained upon Pain-free Re-exposure to Task. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 27 jun. 2019.
- SAMANI, A. *et al.* Interactive effects of acute experimental pain in trapezius and sore wrist extensor on the electromyography of the forearm muscles during computer work. *Applied ergonomics*, v. 42, n. 5, p. 735–740, jul. 2011.
- SANDKÜHLER, J. Understanding LTP in pain pathways. *Molecular pain*, v. 3, p. 9, 3 abr. 2007.
- SARZI-PUTTINI, P.; ATZENI, F.; MEASE, P. J. Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution. Best practice

- & research. *Clinical rheumatology*, v. 25, n. 2, p. 133–139, abr. 2011.
- SCHABRUN, S. M.; HODGES, P. W. Muscle Pain Differentially Modulates Short Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation in Primary Motor Cortex. *The Journal of Pain*, v. 13, n. 2, p. 187–194, 1 fev. 2012.
- SCHLIESSBACH, J. *et al.* The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *European journal of pain*, London, England, v. 17, n. 10, p. 1502–1510, nov. 2013.
- SCHMIDT, S. *et al.* Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*, v. 152, n. 2, p. 361–369, fev. 2011.
- SCHOMBERG, D.; OLSON, J. K. Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states. *Experimental neurology*, v. 234, n. 2, p. 262–270, abr. 2012.
- SESSLE, B. J. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, v. 11, n. 1, p. 57–91, 2000.
- SHARMA, L.; PAI, Y. C. Impaired proprioception and osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 9, n. 3, p. 253–258, maio 1997.
- SHEAHAN, T. D. *et al.* Voluntary Exercise Training: Analysis of Mice in Uninjured, Inflammatory, and Nerve-Injured Pain States. *PLoS ONE*, v. 10, n. 7, p. e0133191, 2015.
- SHERRINGTON, C. S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of Physiology*, v. 40, n. 1-2, p. 28–121, 26 abr. 1910.
- SHIGENAGA, Y. *et al.* The central projection of masticatory afferent fibers to the trigeminal sensory nuclear complex and upper cervical spinal cord. *The Journal of comparative neurology*, v. 268, n. 4, p. 489–507, 22 fev. 1988.
- SIMONE, D. A. *et al.* Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, v. 66, n. 1, p. 228–246, jul. 1991.
- SIMONS, D. G.; MENSE, S. S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain*, v. 75, n. 1, p. 1–17, mar. 1998.
- SLATER, H. *et al.* Sensory and motor effects of experimental muscle pain in patients with lateral epicondylalgia and controls with delayed onset muscle soreness. *Pain*, v. 114, n. 1-2, p. 118–130, mar. 2005.
- SLUKA, K. A. *et al.* Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of Applied Physiology*, v. 114, n. 6, p. 725–733, 15 mar. 2013.
- SMEETS, R. J. *et al.* More is not always better: Cost-effectiveness analysis of combined, single behavioral and single physical rehabilitation programs for chronic low back pain. *European Journal of Pain*, v. 13, n. 1, p. 71–81, 1 jan. 2009.
- SMITH, M. A.; GHAZIZADEH, A.; SHADMEHR, R. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biology*, v. 4, n. 6, p. e179, jun. 2006.
- SOHN, M. K. *et al.* Inhibition of motor unit firing during experimental muscle pain in humans. *Muscle & Nerve*, v. 23, n. 8, p. 1219–1226, ago. 2000.
- SOHN, M. K. *et al.* Effects of experimental muscle pain on mechanical properties of single motor units in human masseter.

- Clinical Neurophysiology*, v. 115, n. 1, p. 76–84, jan. 2004.
- SONNENBORG, F. A. *et al.* Withdrawal reflex organisation to electrical stimulation of the dorsal foot in humans. *Experimental Brain Research*, v. 136, n. 3, p. 303–312, fev. 2001.
- STAGG, N. J. *et al.* Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*, v. 114, n. 4, p. 940–948, abr. 2011.
- STAUD, R.; ROBINSON, M. E.; PRICE, D. D. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, v. 118, n. 1-2, p. 176–184, nov. 2005.
- STERLING, M.; JULL, G.; WRIGHT, A. The effect of musculoskeletal pain on motor activity and control. *The Journal of Pain*, v. 2, n. 3, p. 135–145, jun. 2001.
- STOHLER, C. S. Craniofacial pain and motor function: pathogenesis, clinical correlates, and implications. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, v. 10, n. 4, p. 504–518, 1999.
- STOKES, M.; YOUNG, A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clinical science*, London, England : 1979, v. 67, n. 1, p. 7–14, jul. 1984.
- STRUTTON, P. H. *et al.* Corticospinal excitability in patients with unilateral sciatica. *Neuroscience Letters*, v. 353, n. 1, p. 33–36, 15 dez. 2003.
- SUAREZ-ROCA, H. *et al.* Reduced GABA neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. *Behavioural Brain Research*, v. 189, n. 1, p. 159–169, 16 maio 2008.
- SUMANEN, M. *et al.* Childhood adversities experienced by working-age migraine patients. *Journal of psychosomatic research*, v. 62, n. 2, p. 139–143, fev. 2007.
- SUTER, E. *et al.* Inhibition of the Quadriceps Muscles in Patients With Anterior Knee Pain. *Journal of Applied Biomechanics*, v. 14, n. 4, p. 360–373, nov. 1998.
- SVENSSON, P. *et al.* Experimental muscle pain does not cause long-lasting increases in resting electromyographic activity. *Muscle & Nerve*, v. 21, n. 11, p. 1382–1389, nov. 1998.
- SVENSSON, P. *et al.* Modulation of stretch-evoked reflexes in single motor units in human masseter muscle by experimental pain. *Experimental Brain Research*, v. 132, n. 1, p. 65–71, maio 2000.
- SVENSSON, P. *et al.* Effects of local and remote muscle pain on human jaw reflexes evoked by fast stretches at different clenching levels. *Experimental Brain Research*, v. 139, n. 4, p. 495–502, ago. 2001.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L. Effects of 5 days of repeated submaximal clenching on masticatory muscle pain and tenderness: an experimental study. *Journal of orofacial pain*, v. 10, n. 4, p. 330–338, 1996.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; HOUE, L. Sensory-motor interactions of human experimental unilateral jaw muscle pain: a quantitative analysis. *Pain*, v. 64, n. 2, p. 241–249, fev. 1996.
- SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; HOUE, L. Muscle pain modulates mastication: an experimental study in humans. *Journal of orofacial pain*, v. 12, n. 1, p. 7–16, 1998.
- SVENSSON, P.; HOUE, L.; ARENDT-NIELSEN, L. Bilateral experimental muscle pain changes electromyographic activity of human jaw-closing muscles during mastication. *Experimental Brain Research*, v. 116, n. 1, p. 182–185, ago. 1997.

- SWINKELS-MEEWISSE, I. E. J. *et al.* Fear of movement/(re)injury, disability and participation in acute low back pain. *Pain*, v. 105, n. 1-2, p. 371-379, set. 2003.
- SWINKELS-MEEWISSE, I. E. J. *et al.* Fear of movement/(re)injury predicting chronic disabling low back pain: a prospective inception cohort study. *Spine*, v. 31, n. 6, p. 658-664, 15 mar. 2006.
- THEISS, A. L. *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) alpha increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *The Journal of biological chemistry*, v. 280, n. 43, p. 36099-36109, 28 out. 2005.
- THOMAS, J. S.; FRANCE, C. R. Pain-related fear is associated with avoidance of spinal motion during recovery from low back pain. *Spine*, v. 32, n. 16, p. E460-6, 15 jul. 2007.
- THORÉN, P. *et al.* Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 22, n. 4, p. 417-428, ago. 1990.
- THORSTENSSON, A.; ARVIDSON, A. Trunk muscle strength and low back pain. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, v. 14, n. 2, p. 69-75, 1982.
- TOFT, E.; SINKJÆR, T.; ESPERSEN, G. T. Quantitation of the stretch reflex. Technical procedures and clinical applications. *Acta neurologica Scandinavica*, v. 79, n. 5, p. 384-390, maio 1989.
- TRAN, S. T. *et al.* Distinct Influences of Anxiety and Pain Catastrophizing on Functional Outcomes in Children and Adolescents With Chronic Pain. *Journal of pediatric psychology*, v. 40, n. 8, p. 744-755, set. 2015.
- TRAVELL, J.; RINZLER, S.; HERMAN, M. Pain and disability of the shoulder and arm: treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 120, n. 6, p. 417-422, 10 out. 1942.
- TRELEAVEN, J.; JULL, G.; LOWCHOY, N. The relationship of cervical joint position error to balance and eye movement disturbances in persistent whiplash. *Manual Therapy*, v. 11, n. 2, p. 99-106, maio 2006.
- TRIPP, D. A. *et al.* Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of Pain*, v. 7, n. 10, p. 697-708, out. 2006.
- TSAO, H.; HODGES, P. W. Persistence of improvements in postural strategies following motor control training in people with recurrent low back pain. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 18, n. 4, p. 559-567, ago. 2008.
- TSOU, K. *et al.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, v. 83, n. 2, p. 393-411, mar. 1998.
- TUCKER, K. J. *et al.* Motor Unit Recruitment Strategies Are Altered during Deep-Tissue Pain. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 35, p. 10820-10826, 2 set. 2009.
- TUCKER, K. J. *et al.* Similar alteration of motor unit recruitment strategies during the anticipation and experience of pain. *Pain*, v. 153, n. 3, p. 636-643, mar. 2012.
- TUCKER, K. J.; HODGES, P. W. Motoneurone recruitment is altered with pain induced in non-muscular tissue. *Pain*, v. 141, n. 1-2, p. 151-155, 1 jan. 2009.
- TUCKER, K. J.; HODGES, P. W. Changes in motor unit recruitment strategy during pain alters force direction. *European journal of pain*, London, England, v. 14, n. 9, p. 932-938, out. 2010.
- TZAGARAKIS, G. N. *et al.* Influence of acute anterior cruciate ligament deficiency in gait

- variability. *The Journal of international medical research*, v. 38, n. 2, p. 511–525, mar. 2010.
- UMEDA, M. *et al.* Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women. *Biological psychology*, v. 85, n. 1, p. 90–96, set. 2010.
- VALERIANI, M. *et al.* Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 110, n. 8, p. 1475–1480, ago. 1999.
- VAN DEN BUSSCHE, E. *et al.* Why women prefer epidural analgesia during childbirth: the role of beliefs about epidural analgesia and pain catastrophizing. *European Journal of Pain*, v. 11, n. 3, p. 275–282, abr. 2007.
- VAN DER HOEVEN, J. H.; LANGE, F. Supernormal muscle fiber conduction velocity during intermittent isometric exercise in human muscle. *Journal of Applied Physiology*, v. 77, n. 2, p. 802–806, ago. 1994.
- VAN DIEËN, J. H.; SELEN, L. P. J.; CHOLEWICKI, J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 13, n. 4, p. 333–351, ago. 2003.
- VAN MIDDELKOOP, M. *et al.* Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 24, n. 2, p. 193–204, abr. 2010.
- VAN MIDDENDORP, H. *et al.* Effects of anger and anger regulation styles on pain in daily life of women with fibromyalgia: a diary study. *European journal of pain*, London, England, v. 14, n. 2, p. 176–182, fev. 2010.
- VIERCK, C. J. *et al.* The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, v. 2, n. 6, p. 334–344, dez. 2001.
- VLAEYEN, J. W. S.; LINTON, S. J. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, v. 85, n. 3, p. 317–332, abr. 2000.
- WADDELL, G. *et al.* A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*, v. 52, n. 2, p. 157–168, fev. 1993.
- WALKER, L. S. *et al.* Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain*, v. 153, n. 9, p. 1798–1806, set. 2012.
- WALL, P. D.; WOOLF, C. J. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *The Journal of Physiology*, v. 356, n. 1, p. 443–458, nov. 1984.
- WALLACE, D. P. *et al.* The role of parent psychological flexibility in relation to adolescent chronic pain: further instrument development. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, v. 16, n. 3, p. 235–246, mar. 2015.
- WALSH, T. M.; SYMONS, D. K.; MCGRATH, P. J. Relations between young children's responses to the depiction of separation and pain experiences. *Attachment & human development*, v. 6, n. 1, p. 53–71, mar. 2004.
- WANG, K.; ARENDT-NIELSEN, L.; SVENSSON, P. Excitatory actions of experimental muscle pain on early and late components of human jaw stretch reflexes. *Archives of Oral Biology*, v. 46, n. 5, p. 433–442, maio 2001.
- WARNER, J. J.; LEPHART, S.; FU, F. H. Role of proprioception in pathoetiology

- of shoulder instability. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 330, n. 330, p. 35–39, set. 1996.
- WEERAKKODY, N. S. *et al.* Force matching at the elbow joint is disturbed by muscle soreness. *Somatosensory & Motor Research*, v. 20, n. 1, p. 27–32, jan. 2003.
- WEERAKKODY, N. S. *et al.* Local subcutaneous and muscle pain impairs detection of passive movements at the human thumb. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 13, p. 3183–3193, 1 jul. 2008.
- WEI-PING, Z. *et al.* Histochemistry and Morphology of the Multifidus Muscle in Lumbar Disc Herniation: Comparative Study Between Diseased and Normal Sides. *Spine*, v. 25, n. 17, p. 2191–2199, 1 set. 2000.
- WHITE, D. M.; LEVINE, J. D. Different mechanical transduction mechanisms for the immediate and delayed responses of rat C-fiber nociceptors. *Journal of Neurophysiology*, v. 66, n. 2, p. 363–368, ago. 1991.
- WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, v. 306, n. 5944, p. 686–688, dez. 1983.
- WOOLF, C. J. Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. *Pain*, v. 18, n. 4, p. 325–343, abr. 1984.
- WOOLF, C. J.; KING, A. E. Physiology and morphology of multireceptive neurons with C-afferent fiber inputs in the deep dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, v. 58, n. 3, p. 460–479, set. 1987.
- WOOLF, C. J.; KING, A. E. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, v. 62, n. 4, p. 907–916, out. 1989.
- WOOLF, C. J.; MCMAHON, S. B. Injury-induced plasticity of the flexor reflex in chronic decerebrate rats. *Neuroscience*, v. 16, n. 2, p. 395–404, out. 1985.
- WOOLF, C. J.; SALTER, M. W. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science*, New York, N.Y., v. 288, n. 5472, p. 1765–1768, 9 jun. 2000.
- WOOLF, C. J.; SHORTLAND, P.; SIVILOTTI, L. G. Sensitization of high mechanothreshold superficial dorsal horn and flexor motor neurones following chemosensitive primary afferent activation. *Pain*, v. 58, n. 2, p. 141–155, ago. 1994.
- WOOLF, C. J.; WALTERS, E. T. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and Aplysia. *Trends in neurosciences*, v. 14, n. 2, p. 74–78, fev. 1991.
- YOUNGER, J. *et al.* Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLoS ONE*, v. 5, n. 10, p. e13309, 13 out. 2010.
- YU, X. M. *et al.* Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity. *Pain*, v. 60, n. 2, p. 143–149, fev. 1995.
- ZAZULAK, B. T. *et al.* Gender comparison of hip muscle activity during single-leg landing. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, v. 35, n. 5, p. 292–299, maio 2005.
- ZEDKA, M. *et al.* Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. *The Journal of Physiology*, v. 520 Pt 2, p. 591–604, 15 out. 1999.

SEÇÃO 3

AVALIAÇÃO DA DOR

CAPÍTULO 8

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR PROCEDURAL NO RECÉM-NASCIDO: ABORDAGEM UNIDIMENSIONAL E MULTIDIMENSIONAL

Rita de Cássia Xavier Balda e Ruth Guinsburg

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

1. Introdução

Em 1872, Charles Darwin descreveu que as emoções essenciais para a manutenção da vida são as primeiras a aparecerem no desenvolvimento e evolução das espécies e que os mecanismos sinalizadores para a comunicação de fome e dor se desenvolvem precocemente, pois são primordiais para a sobrevivência do ser humano (DARWIN; EKMAN, 1998).

A dor é um aspecto tão importante da vida das crianças quanto da dos adultos. Ela é fundamental para a existência de todo ser vivo, servindo como um sinal de alerta e, também, como um desencadeador de reações fisiológicas e psicológicas que levam o ser humano a se proteger dos estímulos nocivos, a evitar a fonte destes estímulos e a procurar meios possíveis para reparar os danos causados ao organismo.

A percepção da dor é uma qualidade inerente da vida, presente em todo ser constituído de sistema nervoso central. A capacidade para a percepção da dor não depende de uma experiência dolorosa prévia, pois ela é uma sensação primária intrínseca como o tato, o olfato, a visão e a audição. Essas sensações são essenciais para o crescimento e o desenvolvimento do indivíduo, além de protegerem-no contra danos externos. Dessa maneira, pode-se dizer que a primeira experiência de uma lesão tecidual, em qualquer

organismo vivo, é no mínimo tão dolorosa quanto as experiências subsequentes.

Até o início da década de 70, a maioria dos profissionais de saúde acreditava que a dor em recém-nascidos e lactentes não deveria ser considerada, pois por ser muito imaturo, o neonato, mesmo a termo, estaria “protegido” da dor. Nas últimas décadas, vários estudos comprovam que o recém-nascido é neurologicamente capaz de sentir dor, mesmo se o seu nascimento for prematuro. O neonato, incluindo o pré-termo, apresenta condições anatômicas, neuroquímicas e funcionais para percepção, integração e resposta aos impulsos dolorosos. Não há dúvidas com relação à capacidade do recém-nascido de percepção e resposta à dor, ou seja, é possível detectar aferência do estímulo nociceptivo, integração deste em nível cortical e eferência em termos autonômicos e comportamentais. Assim, mais do que nocicepção, pode-se dizer que o neonato sente e responde à dor (ANAND; CARR, 1989; ANAND *et al.*, 2017).

Segundo a (IASP) Associação Internacional para o Estudo da Dor “a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual potencial”. Contudo é importante ressaltar que a incapacidade verbal dos pacientes neonatais não significa que não estão sentindo dor. Conforme afirma a IASP, “a incapacidade de se comunicar verbalmente não nega a possibilidade de que um indivíduo esteja sentindo dor e que necessite de tratamento apropriado para seu alívio” (IASP, 1979, p.1; MERSKEY; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994, p.1). De fato, essa circunstância exige que os profissionais

de saúde tenham conhecimento e utilizem ferramentas válidas e confiáveis de avaliação da dor, com o objetivo de otimizar o seu manejo nessa população tão vulnerável.

Reconhecer, avaliar e tratar a dor são aspectos importantes no dia a dia de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, pois a dor acompanha, com frequência, várias terapias e procedimentos invasivos empregados para salvar a vidas destes pacientes. Revisão sistemática realizada por Cruz *et al.*, em 2016, (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016) mostra que, na primeira e segunda décadas do século XXI, os procedimentos dolorosos ainda são realizados de maneira frequente nas unidades neonatais, especialmente nos recém-nascidos criticamente doentes, observando-se a exposição dos pacientes a cerca de 10-20 procedimentos dolorosos por dia, nas primeiras semanas de vida. É importante notar que os avanços tecnológicos no cuidado ao recém-nascido criticamente doente não conseguiram atenuar de maneira expressiva essa exposição à dor. Por exemplo, na Holanda, duas coortes de recém-nascidos foram estudadas em períodos diferentes (2001 e 2009) e, comparando ambos os períodos, os autores evidenciaram uma diminuição estatística, mas clinicamente modesta, no número de procedimentos dolorosos (de 14 para 11 procedimentos ao dia). No Brasil, estudo recente em duas UTIs neonatais de Belo Horizonte, Minas Gerais, reproduz os dados internacionais, mostrando que cada dia de internação expõe os recém-nascidos a cerca de 10 procedimentos estressantes (manipulação, fisioterapia e ventilação não invasiva) e a pelo menos dois procedimentos dolorosos (punções diagnósticas e/ou terapêuticas,

aspiração traqueal, sondagem gástrica e vesical, curativos, intubação traqueal, remoção de dispositivos, entre outros) (CARBAJAL *et al.*, 2008; MORENO RAMOS *et al.*, 2019; PRESTES *et al.*, 2016).

Mas como reconhecer a sensação dolorosa no paciente pré-verbal que não pode contar o que está sentindo? Desde o nascimento os neonatos expressam suas necessidades físicas e emocionais por meio de seu comportamento, dependendo exclusivamente da observação, avaliação e habilidade de quem os assiste para receber o alívio seguro e efetivo para o seu desconforto e dor. Embora essa interação entre recém-nascido e seu cuidador seja instintiva e parte natural da relação entre adultos e bebês, tal comunicação se dá no contexto da assistência individualizada, em que o adulto, em geral a mãe ou o pai, cuida e atende exclusivamente aquele lactente pré-verbal, com o qual costuma ter uma intimidade e um contato prévio que permitem o reconhecimento da dor e do desconforto e, eventualmente, a diferenciação entre ambos, desencadeando medidas de conforto e, se necessário, de alívio da dor. Mas esse contexto de comunicação facilitada entre adulto e bebê, no qual se somam, em alguma extensão, conhecimento mútuo, afeto e troca de experiências sensoriais, não é o que ocorre nas unidades neonatais. Nelas diversos recém-nascidos com uma variedade de problemas de diversos níveis de complexidade precisam da assistência de profissionais de saúde, os quais devem planejar e fornecer o cuidado de maneira plena, íntegra e efetiva, abarcando de forma eficiente todos os seus pacientes. Nesse ambiente, detectar sensações subjetivas, como a dor, em pacientes que não podem fazer uso do instrumento

mais efetivo para sua expressão, o verbal, é um enorme desafio.

Nesse contexto, reconhecer e avaliar a dor no período neonatal não é uma tarefa fácil, pois a ausência de resposta à dor não indica necessariamente que o neonato não a sente, mas, eventualmente, que o instrumento utilizado para sua análise foi inadequado ou inapropriado. A avaliação da dor, para ser precisa, deve detectar a sua presença, estimar o potencial impacto neurofisiológico que ela pode ocasionar e determinar a efetividade das intervenções realizadas por meio da detecção e da magnitude da dor residual. A falta de reconhecimento da dor no recém-nascido pode resultar em sofrimento desnecessário, aumentando a sua morbidade e mortalidade.

2. Avaliação da dor no recém-nascido

As normas publicadas pela Academia Americana de Pediatria e pela Associação Internacional do Estudo da Dor enfatizam a importância da avaliação da dor, sendo essa, no período neonatal, realizada por meio de três eixos básicos: mudanças fisiológicas, hormonais e comportamentais exibidas pelos recém-nascidos em resposta a eventos dolorosos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN *et al.*, 2006; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE, 2016).

Os parâmetros fisiológicos são rotineiramente monitorados em neonatos doentes, incluindo técnicas variadas que analisam as respostas resultantes da ativação do sistema nervoso simpá-

tico após um procedimento doloroso. Os mais empregados incluem: medidas da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, pressão intracraniana, saturação de oxigênio, pressão transcutânea de oxigênio e de dióxido de carbono, além da mensuração dos hormônios de estresse e de suas ações metabólicas (MCGRATH, 1987). Embora tais parâmetros sejam objetivos e sensíveis para avaliar a dor na prática clínica, eles não são específicos. Mudanças após um estímulo desagradável, doloroso ou não, são similares e, em prematuros doentes, a manipulação mínima e não dolorosa também pode causar mudanças fisiológicas agudas. Além disso, as medidas de hormônios de estresse requerem a coleta de uma amostra biológica para a dosagem hormonal e tempo para a realização da técnica laboratorial. Desse modo, as medidas fisiológicas de dor não são usadas de forma isolada para decidir se o recém-nascido apresenta dor e se há necessidade do uso de analgésicos (HATFIELD; ELY, 2015; MAXWELL; FRAGA; MALAVOLTA, 2019; MCGRATH, 1987). As principais variáveis comportamentais analisadas no contexto da dor são: choro, atividade motora e mímica facial de dor. Tais respostas refletem a totalidade da experiência dolorosa após o estímulo nociceptivo, incluindo os aspectos sensoriais e emocionais intrínsecos à dor, além de diferenças individuais na expressão dessas respostas.

O choro é considerado como o método primário de comunicação no neonato por mobilizar o adulto, seja ele a mãe ou o pai do recém-nascido ou algum profissional envolvido no seu cuidado. No entanto, um dos problemas que mais limita seu uso para diagnos-

ticar a presença da dor é o fato de que cerca de 50% dos bebês não choram durante um procedimento doloroso. Além disso, o choro é pouco específico, pois pode ser desencadeado por outros estímulos não dolorosos, como fome e desconforto. O choro, como medida de dor, parece ser um instrumento útil, quando analisado no contexto do que está ocorrendo com a criança e associado a outras medidas de avaliação. Os neonatos demonstram um repertório organizado de movimentos após a estimulação dolorosa, com rigidez e arqueamento do tórax e movimentos de flexão e extensão das extremidades. Quando a atividade motora é analisada em conjunto com outras variáveis fisiológicas e comportamentais, a avaliação da dor torna-se mais confiável e permite discriminar a dor de outros estímulos não dolorosos.

As alterações da mímica facial, por sua vez, constituem uma resposta comportamental específica ao estímulo doloroso, com destaque para quatro ações faciais: contração da fronte com abaixamento das sobrancelhas, estreitamento das pálpebras e/ou fechamento dos olhos, nariz franzido e/ou bochechas levantadas e boca entreaberta e/ou lábios esticados. A análise da movimentação mímica facial em resposta à dor tem sido usada de forma universal para avaliar o fenômeno doloroso do recém-nascido na prática clínica e na pesquisa científica, fornecendo informações válidas, sensíveis e específicas a respeito da natureza e da intensidade da dor, permitindo uma comunicação eficaz entre o neonato e as pessoas envolvidas em seu cuidado.

A dor deve ser analisada por meio de medidas multidimensionais, com a

combinação de variáveis objetivas e subjetivas, acrescentadas ao contexto ambiental em que se encontra o neonato, com a finalidade de permitir uma avaliação válida da presença do fenômeno nociceptivo, englobando os seus aspectos sensoriais e emocionais. Para isso deve-se considerar o uso de escalas que englobem vários parâmetros com diferentes critérios de mensuração das variáveis. Com elas, tenta-se aplicar simultaneamente parâmetros fisiológicos (medidas objetivas) e comportamentais (medidas subjetivas), a fim de conseguir maiores informações a respeito das respostas individuais à dor e de possíveis interações com o ambiente.

Dentre as mais de 40 escalas de avaliação da dor para o recém-nascido descritas na literatura (ANAND *et al.*, 2017), as mais utilizadas em pesquisas e na clínica encontram-se na Tabela 1, modificada de Maxwell e colaboradores (MAXWELL; FRAGA; MALAVOLTA, 2019). Nessa tabela, encontra-se o nome abreviado da escala, a idade gestacional na qual ela foi validada, seus componentes fisiológicos e comportamentais, o tipo de dor avaliada pela escala, se há ou não ajuste para prematuridade e a variação da pontuação de cada escala.

Tabela 1: Escalas mais utilizadas na avaliação da dor no período neonatal

Escola	Idade	Itens fisiológicos	Itens comportamentais	Tipo de dor	PT	D
PIPP-R	28-40s	FC, Sat	Alerta e face	Aguda e PO	S	0-21
CRIES	32-56s	FC, PA, SatO2	Alerta, choro e face	PO	N	0-10
NIPS	28-38s	Respiração	Alerta, choro, face e movimento	Aguda	N	0-7
Comfort- Neo	24-42s	Respiração, PA, FC	Alerta, agitação, face, tônus e movimento	PO e Prolongada	N	8-40
NFCS	25-40s	—	Face	Aguda	N	0-10
N-PASS	0-100d	FC, FR, PA, SatO2	Alerta, agitação, face, tônus muscular	Aguda e Prolongada	S	0-10
EDIN	25-36s	—	Face, movimento, sono, contato	Prolongada	N	0-15
BPSN	27-41s	Respiração, FC, SatO2	Alerta, choro, face, postura	Aguda	N	0-27

Fonte: adaptado de MAXWELL; FRAGA; MALAVOLTA (2019).

Legenda: Idade = idade na qual a escala é aplicada, definida em semanas (s) para idade gestacional e em dias (d) para idade pós-natal; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PA = pressão arterial; SatO2 = saturação de oxigênio; Tipo de dor = escala validada para dor aguda, prolongada ou dor de pós-operatório (PO); PT = presença (S) ou ausência (N) de ajuste da escala para a prematuridade; D = variação de pontuação de cada escala.

De acordo com recente publicação da Academia Americana de Pediatria, dentre as escalas de avaliação de dor acima citadas, cinco foram submetidas a rigorosos testes psicométricos: *Neonatal Facial Coding System* (NFCS), *Premature Infant Pain Profile* (PIPP-R), *Neonatal Pain and Sedation Scale* (N-PASS), *Behavioral Infant Pain Profile* (BIPP) e *Échelle Douleur Aiguë du Nouveau-né* (EDIN). Além dessas, diante do uso frequente em unidades brasileiras, serão detalhadas abaixo a escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) e a escala BIIP (*Behavioral Indicators of Infant Pain*).

2.1 Escala NFCS (*Neonatal Facial Coding System*)

Sistema de Codificação Facial Neonatal (Tabelas 2 e 3): essa escala unidimensional analisa as expressões faciais do neonato frente à dor à beira do leito (GRUNAU; CRAIG, 1987; GRUNAU; JOHNSTON; CRAIG, 1990). O score máximo é de oito pontos e considera-se a presença de dor quando a pontuação é superior a três (NFCS>3).

Tabela 2: *Neonatal Facial Coding System*—NFCS

Movimento facial	0 pontos	1 ponto
Fronte saliente	Ausente	Presente
Olhos espremidos	Ausente	Presente
Sulco nasolabial aprofundado	Ausente	Presente
Lábios entreabertos	Ausente	Presente
Boca esticada	Ausente	Presente
Lábios franzidos	Ausente	Presente
Língua tensa	Ausente	Presente
Tremor de queixo	Ausente	Presente

Fonte: adaptado de GRUNAU; JOHNSTON; CRAIG (1990)

Tabela 3: Definições operacionais da NFCS

- Fronte saliente: abaulamento e sulcos acima e entre as sobrancelhas.
- Olhos espremidos: compressão total ou parcial da fenda palpebral.
- Sulco nasolabial aprofundado: aprofundamento do sulco que se inicia em volta das narinas e se dirige à boca.
- Lábios entreabertos: qualquer abertura dos lábios.
- Boca esticada: vertical (com abaixamento da mandíbula) ou horizontal (com estiramento das comissuras labiais).
- Lábios franzidos: parecem estar emitindo um “úúúú”.
- Língua tensa: em protrusão, esticada e com as bordas tensas.
- Tremor do queixo.

Fonte: adaptado de GRUNAU; JOHNSTON; CRAIG (1990)

2.2 Escala BIIP (*Behavioral Indicators of Infant Pain*)

Indicadores Comportamentais de Dor no Recém-Nascido (Tabela 4): trata-se também de uma escala unidimensional, confiável, válida e acurada para avaliar a dor aguda no recém-nascido a termo e prematuro (BUENO *et al.*, 2013; HOLSTI; GRUNAU, 2007). Essa escala agrega à avaliação dos movimentos faciais associados à dor, à observação de movimentos de mão e à análise do es-

tado de consciência dos recém-nascidos, que é um importante modulador da expressão de dor. Escores de 0-2 indicam ausência de dor ou dor mínima; escores de 3-6 indicam dor moderada e escores de 7-9 sugerem a presença de dor intensa. Vale lembrar que embora a escala já tenha sido traduzida e validada para o português, a versão final só foi apresentada em congressos, mas não foi publicada. Dessa forma, a versão abaixo representa a escala em tradução livre para o português.

Tabela 4: *Behavioral Indicators of Infant Pain*—BIIP

BIIP	Pontos	Definição
Estado de sono/vigília		
Sono Profundo	0	Olhos fechados, respiração regular, ausência de movimentos das extremidades.
Sono Ativo	0	Olhos fechados, contração muscular ou espasmos/abalos, movimento rápido dos olhos, respiração irregular.
Sonolento	0	Olhos fechados ou abertos (porém com olhar vago, sem foco), respiração irregular e alguns movimentos corporais.
Acordado/Quieto	0	Olhos abertos e focados, movimentos corporais raros ou ausentes.
Acordado/Ativo	1	Olhos abertos, movimentos ativos das extremidades.
Agitado/Chorando	2	Agitado, inquieto, alerta, chorando.
Movimentação de face e mãos		
Fronte Saliente	1	Abaulamento e presença de sulcos acima e entre as sobrancelhas.
Olhos espremidos	1	Compressão total ou parcial da fenda palpebral.
Sulco nasolabial aprofundado	1	Aprofundamento do sulco que se inicia em volta das narinas e se dirige à boca.
Boca esticada na horizontal	1	Abertura horizontal da boca acompanhada de estiramento das comissuras labiais.
Língua tensa	1	Língua esticada e com as bordas tensas.
Mão espalmada	1	Abertura das mãos com os dedos estendidos e separados.
Mão fechada	1	Dedos fletidos e fechados fortemente sobre a palma das mãos formando um punho cerrado/mão fechada.

Fonte: BUENO; CASTRAL; KIMURA; HOLSTI (2013)

2.3 Escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*)

Escala de Avaliação de Dor no Recém-Nascido (Tabela 5 e 6): escala multidimensional composta por cinco parâmetros comportamentais e um indicador fisiológico, avaliados antes, durante e após procedimentos invasivos agudos em recém-nascidos a termo e pré-termo. A escala foi validada para o Brasil e as

características psicométricas da versão em português mostram boa consistência interna e excelente reprodutibilidade intra e interobservadores (LAWRENCE *et al.*, 1993; MOTTA; SCHARDOSIM; CUNHA, 2015). Assim, esse instrumento está indicado para a avaliação de dor aguda, principalmente em recém-nascidos a termo, definindo-se a presença de dor quando a pontuação é de quatro ou mais pontos (dor-NIPS>3).

Tabela 5: *Neonatal Infant Pain Scale* – NIPS-Brasil

Indicador	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Expressão Facial	Músculos relaxados	Caretas	-
Choro	Sem choro	Fraco	Vigoroso
Padrão Respiratório	Relaxado	Alteração da respiração	-
Braços	Relaxados/contidos	Flexionados/estendidos	-
Pernas	Relaxadas/contidas	Flexionadas/estendidas	-
Estado de Consciência	Dormindo/Acordado	Agitado	-

Fonte: MOTA; SCHARDOSIM; CUNHA (2015)

Tabela 6: Definições operacionais da NIPS

- Músculos Relaxados: face descansada, expressão neutra.
- Careta: músculos faciais contraídos; testa, queixo e maxilar franzidos.
- Sem choro: tranquilo, não está chorando.
- Choro fraco: gemido fraco, intermitente.
- Choro vigoroso: choro alto, crescente, estridente, contínuo (se o bebê estiver intubado, o choro silencioso é considerado quando evidenciado por movimentos óbvios da boca e face).
- Padrão respiratório relaxado: padrão usual para este bebê.
- Alteração na respiração: retrações, irregular, mais rápida que o usual, pausa respiratória.
- Lábios entreabertos: qualquer abertura dos lábios.
- Membros relaxado/contidos: sem rigidez muscular, movimentos ocasionais dos membros.
- Membros flexionados/estendidos: membros tensos, esticados, rígidos e/ou rápida extensão e flexão.
- Dormindo/acordado: tranquilo, quieto, dormindo ou alerta e calmo.
- Agitado: alerta, inquieto e se debatendo.

Fonte: MOTA; SCHARDOSIM; CUNHA (2015)

2.4 Escala PIPP-R (*Premature Infant Pain Profile – Revised*)

Perfil de Dor do Prematuro Revisado (Tabela 7): é um instrumento válido, sensível e específico para a avaliação da dor após procedimentos agudos, em recém-nascidos. Ele foi revisado, a partir do Perfil de Dor do Prematuro original, que já se tratava da escala de dor mais bem validada para dor aguda, especialmente em recém-nascidos prematuros. A versão revisada da escala procurou facilitar o seu uso e pontuação na prática clínica, mantendo a sua validação psicométrica. Ambas as escalas, PIPP e PIPP-R (BUENO *et al.*, 2013, 2019; STEVENS *et al.*, 1996, 2014) foram validadas em português por Bueno *et al.*, tendo sua aplicação mostrado pontuação altamente correlacionada à presença de dor após punção no calcâneo e punção venosa, mostrando validade de conteúdo e validade de construto. Apesar da validação em português essa versão não está em acesso livre. Assim, a versão abaixo é uma tradução livre da escala. A pontuação total da PIPP e da PIPP-R varia entre zero e 18 pontos em recém-nascidos a termo, e de zero a 21 pontos em neo-

natos pré-termo. Escores iguais ou inferiores a 6 pontos são classificados como ausência de dor ou dor mínima; pontuações superiores a 12 indicam dor moderada a intensa.

Para pontuar o PIPP-R, deve-se seguir os seguintes passos:

- **Passo 1:** Observar o recém-nascido por **15 segundos**, em repouso e avaliar os sinais vitais (FC mais alta, SatO₂ mais baixa e estado de alerta);
- **Passo 2:** Observar o RN por **30 segundos após o procedimento** e avaliar a **mudança** dos indicadores (FC mais alta, SatO₂ mais baixa e duração das ações faciais). Se o RN precisar de aumento da oferta de O₂ em qualquer momento, antes ou durante o procedimento, ele recebe +3 pontos no indicador SatO₂;
- **Passo 3:** Pontuar Idade Gestacional e Estado de Alerta se o Subtotal for >0;
- **Passo 4:** Calcular o escore total adicionando o Subtotal + Idade Gestacional + Estado de Alerta.

Tabela 7: *Premature Infant Pain Profile Revised – PIPP-R*

Indicador	Pontuação do Indicador				Escore
	0	+1	+2	+3	
Mudança na FC (bpm) Basal: _____	0-4	5-14	15-24	>24	
Mudança na SatO2 (%) Basal: _____	0-2	3-3	6-8	>8 ou O2	
Testa franzida (seg)	Nada (<3)	Min. (3-10)	Mod. (11-20)	Max. (>20)	
Olhos espremidos (seg)	Nada (<3)	Min. (3-10)	Mod. (11-20)	Max. (>20)	
Sulco NL profundo (seg)	Nada (<3)	Min. (3-10)	Mod. (11-20)	Max. (>20)	
*Subtotal:					
Idade gestacional (semanas + dias)	³ 36	32-356/7	28-316/7	<28	
Estado de alerta basal	Ativo e acordado	Quieto e acordado	Ativo e dor- mindo	Quieto e dormindo	
				** Total	

Fonte: BUENO *et al* (2019)

Legenda: FC: frequência cardíaca, SatO2: saturação de oxigênio; NL: nasolabial.

2.5 Escala EDIN (*Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né*)

Escala de Dor e Desconforto Neonatal (Tabela 8): escala comportamental unidimensional que avalia a dor prolongada em recém-nascidos prematuros (DEBILLON *et al.*, 2001; DIAS; MARBA, 2014). A preocupação dos autores em avaliar a dor prolongada, ao invés da dor aguda, derivou da observação de que as diversas escalas existentes até então não eram apropriadas para identificar a dor que durava horas ou até mesmo dias, ainda que diversas condi-

ções que acometem os recém-nascidos criticamente doentes possam causar a dor prolongada. Trata-se de instrumento válido e confiável, com alta reprodutibilidade interobservadores. A versão brasileira da EDIN tratou da sua adaptação cultural ao nosso meio, garantindo apenas a validação de conteúdo do instrumento, mas a avaliação de suas propriedades psicométricas ainda precisa de novos estudos. Na EDIN, pontuação superior a seis (EDIN>6) deve alertar para a necessidade de introdução ou adequação da analgesia.

Tabela 8: *Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né–EDIN*

Item	Pontuação – definição
Face	0 – Face relaxada. 1 – Caretas passageiras, sobrancelhas franzidas, lábios tensos, queixo enrugado e tremor de queixo. 2 – Caretas frequentes, acentuadas ou prolongadas. 3 – Contração permanente ou face prostrada, imobilizada, ou semblante arroxeadado.
Corpo	0 – Relaxado. 1 – Agitação transitória, frequentemente calmo. 2 – Agitação frequente, mas retorno para a calma possível. 3 – Agitação permanente, extremidades contraídas com rigidez de membros ou atividade motora muito pobre e limitada, com corpo móvel.
Sono	0 – Adormece facilmente, sono prolongado, calmo. 1 – Dificuldade em adormecer. 2 – Acorda de forma espontânea e frequente mesmo sem manipulação, sono agitado. 3 – Não dorme.
Contato	0 – Sorri dormindo, sorri após estímulo, atento para ouvir. 1 – Apreensão passageira no momento do contato. 2 – Contato difícil, grita ao menor estímulo. 3 – Recusa o contato, nenhuma relação possível. Gritos ou gemidos sem qualquer estímulo.
Consolo	0 – Não necessita de consolo. 1 – Acalma-se rapidamente ao receber carinhos, ao som da voz ou quando está sugando. 2 – Dificilmente se acalma. 3 – Inconsolável. Sucção desesperada.

Fonte: DIAS; MARBA (2014)

2.6 Escala N-PASS (*Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale*)

Escala Neonatal de Dor, Agitação e Sedação (Tabelas 9 e 10): trata-se de uma escala válida e confiável, que possui variáveis fisiológicas e comportamentais, desenvolvida para avaliar dor aguda e prolongada (crônica e/ou contínua) e sedação em lactentes gravemente doentes (HUMMEL *et al.*, 2008; HUMMEL; LAWLOR-KLEAN; WEISS, 2010). É composta por duas dimensões: dor/agitação e sedação. Em cada dimensão, cinco critérios são avaliados: choro/irritabilidade; estado comportamental; expressão

facial; tônus das extremidades; sinais vitais. O escore de dor/agitação é avaliado por meio da observação sem intervenção, com pontuação de 0 a 10. O escore de sedação é avaliado em pacientes que recebem medicamentos sedativos e requer estimulação. Como os prematuros têm uma capacidade limitada de exibir e manter manifestações comportamentais ou fisiológicas da dor, um ponto é adicionado ao escore final de dor para os recém-nascidos com idade gestacional inferior 30 semanas, para aproximar a sua resposta à de um neonato a termo. Indica-se introduzir ou adequar analgesia com pontuações superiores a 3 (N-PASS >3).

Tabela 9: Definições operacionais para aplicação da N-PASS

Avaliação da Sedação	<p>A sedação é pontuada de 0 a -2 para cada critério fisiológico e comportamental.</p> <p>Pontuação final é descrita em números negativos (0 a -10).</p> <p>Pontuação zero é dada ao recém-nascido reativo, que não apresenta sinais de sedação.</p>
Níveis de sedação	<p>“Sedação profunda”: escore de -10 a -5.</p> <p>“Sedação leve”: escore de -5 a -2.</p>
Pontuação negativa na ausência de opioides e/ou sedativos indica:	<p>Resposta prolongada ou persistente à dor/estresse.</p> <p>Depressão neurológica, sepse ou outras.</p>
Avaliação da Dor/Agitação	<p>A dor é pontuada de 0 a +2 para cada critério comportamental e fisiológico e então somado.</p> <p>Somar 1 ponto se RN com idade gestacional corrigida <30 semanas.</p> <p>A pontuação total é descrita com números positivos (0 a +10).</p> <p>Objetivo do tratamento é manter pontuação ≤ 3.</p>

Fonte: adaptado de HUMMEL; LAWLOR-KLEAN; WEISS (2010)

Tabela 10: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (N-PASS)

	Sedação		Sedação/ Dor	Dor/Agitação	
	-2	-1	0/0	1	2
Choro/ Irritabilidade	Não chora c/ estímulo doloroso	Resmungo/ chora c/ estímulo doloroso	Sem sinais de sedação ou dor	Irritadiço ou episódios de choro; Consolável	Choro agudo ou silencioso contínuo; Não é consolável
Comportamento	Não acorda com estímulo; Sem movimento espontâneo	Acorda breve c/ estímulo; Raro movimento espontâneo	Sem sinais de sedação ou dor	Inquieto, se contorce; Acorda com frequência	Arqueia o corpo, fica chutando; Acordado constante ou não acorda nem se move (não está sedado)

Expressão Facial	Boca caída e aberta; Sem mímica	Mínima expressão facial com estímulo	Sem sinais de sedação ou dor	Qualquer expressão de dor intermitente	Qualquer expressão de dor contínua
Tônus de extremidade	Sem reflexo de preensão. Flácido	Reflexo de preensão fraco. Tônus muscular -	Sem sinais de sedação ou dor	Mãos cerradas ou espalmadas de modo intermitente; Tônus corporal relaxado	Mãos cerradas ou espalmadas de forma contínua; Tônus corporal tenso
Sinais Vitais: FC, FR e SatO2	Sem D após estímulo. Hipoventilação ou apneias	D <10% com estímulo	Sem sinais de sedação ou dor	↑ 10-20% em relação ao basal SatO2 76-85% com estímulo; rápida recuperação	↑ 20% em relação ao basal SatO2 <75% com o estímulo; lenta recuperação. Sem sincronia com o ventilador

Fonte: adaptado de HUMMEL; LAWLOR-KLEAN; WEISS (2010)

Legenda: FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; SatO2: saturação oxigênio.

Sedação: -10 a 0. Sedação Profunda: -10 a -6 e Sedação Leve: -5 a -1. **Dor:** 0 a 10 (somar 1 ponto se RN < 30 semanas IG corrigida). **Dor presente:** N-PASS >

Diante da diversidade de escalas existentes na literatura, vários autores sugerem que cada unidade escolha um roteiro prático para a avaliação da dor no período neonatal, com treinamento prático e frequente da equipe multidisciplinar neonatal (ANAND; INTERNATIONAL EVIDENCE-BASED GROUP FOR NEONATAL PAIN, 2001; STEVENS; FRANCK, 2001; WITT *et al.*, 2016). Neste contexto, sugere-se que as equipes multiprofissionais realizem a avaliação da dor de maneira simultânea de acordo com a(s) escala(s) escolhidas pelo grupo de tal

maneira que essa avaliação feita pelos diferentes profissionais de saúde possa ser discutida de maneira objetiva no planejamento de cuidados daquele recém-nascido. Como não há um padrão-ouro para a avaliação da dor neonatal, não há um esquema de avaliação correto ou verdadeiro, mas vale a pena utilizar além de instrumentos mais voltados à dor aguda (NFCS, BIIP, NIPS, PIPP-R), aqueles que levem em conta a possível presença de dor prolongada como o EDIN e N-PASS. A vantagem do último (N-PASS) é se constituir em escala única para avaliar dor aguda, dor prolongada

e sedação, o que facilita o treinamento e a uniformidade de linguagem da equipe multiprofissional. Vale ainda ressaltar que procedimentos relativamente frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal precisam, além da avaliação da dor rotineira por parte da enfermagem, da aplicação regular de escalas de dor por parte de médicos e fisioterapeutas conforme orientação

da Tabela 11. Ou seja, a equipe multiprofissional, como um todo, precisa se envolver na avaliação da dor do recém-nascido criticamente doente para poder instituir e adequar a analgesia sempre que necessário de maneira integrada e uniforme, maximizando as intervenções não farmacológicas e racionalizando o uso de agentes farmacológicos (MORENO RAMOS *et al.*, 2019; PRESTES *et al.*, 2016).

Tabela 11: Indicações e frequência para aplicação da escala N-PASS por parte da equipe médica e de fisioterapia, além da avaliação regular da equipe de enfermagem

Procedimento e/ou doenças	Intervalo entre avaliações (h)	Período total de avaliação (h)
1º pós-operatório (qualquer cirurgia)	4/4	24
2º pós-operatório em diante:		
Grandes cirurgias	6/6	96
Pequenas cirurgias	8/8	48
Drenagem torácica	8/8	Enquanto presente
Intubação traqueal e ventilação mecânica	8/8	Enquanto presente
Flebotomia e/ou cateter percutâneo	8/8	24
Fraturas ósseas	8/8	72
Enterocolite necrosante	8/8	Durante a fase aguda
RN menores que 1000g	6/6	1ª semana de vida

Fonte: adaptado de HUMMEL; LAWLOR-KLEAN; WEISS (2010)

Vale ressaltar que, apesar das críticas aos instrumentos disponíveis para a avaliação da dor nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, há evidências de que a avaliação regular e sistemática da dor nos pacientes internados aumenta a consciência da equipe a res-

peito da dor e traz à discussão a necessidade ou não de analgesia. Estudo recente em 243 Unidades de Terapia Intensiva Neonatal em 18 países europeus mostrou que apenas cerca de 30% dos 6.648 neonatos incluídos na pesquisa receberam avaliação rotineira da dor, sendo

tal avaliação mais frequente nas unidades que contavam com diretrizes escritas para avaliação e tratamento da dor neonatal. Segundo os autores do estudo, avaliação infrequente e variável da dor em recém-nascidos criticamente doentes pode contribuir para complicações da analgesia, sedação excessiva e fenômenos de tolerância e abstinência (ANAND *et al.*, 2017). Ao evitar os efeitos a curto e longo prazo tanto da dor não tratada como do uso desnecessário de analgesia no recém-nascido, é possível otimizar a analgesia e a sedação e melhorar os seus desfechos clínicos.

3. Considerações finais

Diante do exposto, do ponto de vista médico, ético e humanitário, a dor do recém-nascido deve ser considerada e tratada. Mas esta conduta depende de uma avaliação fidedigna, prática e versátil do fenômeno doloroso, o que continua a ser um desafio a ser vencido. Como citado anteriormente, para a avaliação e tratamento consistentes da dor na UTI neonatal, é necessária a adoção de rotinas escritas, com detalhamento das escalas a serem utilizadas e da abordagem terapêutica proposta para a maioria dos procedimentos dolorosos realizados na unidade neonatal, além do treinamento da equipe multiprofissional que aí atua. O entendimento da linguagem da dor do recém-nascido pelo adulto que o assiste depende do seu conhecimento a respeito da dor nessa faixa etária, de sua sensibilidade e de sua atenção para a percepção dos sinais emitidos pelo paciente, sendo necessária a comunicação efetiva entre o adulto e o recém-nascido doente para que este

último “ultrapasse” os procedimentos necessários para a sua sobrevivência com o mínimo de sofrimento e de “cicatrizes”, prevenindo, dessa forma, os efeitos adversos do estímulo doloroso repetitivo e/ou prolongado no desenvolvimento até a vida adulta.

Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN *et al.* Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*, v. 118, n. 5, p. 2231–2241, nov. 2006.
- ANAND, K. J.; INTERNATIONAL EVIDENCE-BASED GROUP FOR NEONATAL PAIN. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, v. 155, n. 2, p. 173–180, fev. 2001.
- ANAND, K. J. S. *et al.* Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatrica*, Oslo, Norway: 1992, v. 106, n. 8, p. 1248–1259, ago. 2017.
- ANAND, K. J. S.; CARR, D. B. The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress, and Analgesia in Newborns and Children. *Pediatric Clinics of North America*, v. 36, n. 4, p. 795–822, ago. 1989.
- BUENO, M. *et al.* Translation and adaptation of the Premature Infant Pain Profile into Brazilian Portuguese. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 22, n. 1, p. 29–35, mar. 2013.
- BUENO, M. *et al.* Adaptation and Initial Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R) in Brazil. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses*, v. 20, n. 5, p. 512–515, 2019.

- BUENO M.; CASTRAL T. C.; KIMURA A.F.; HOLSTI, L. Adaptação transcultural e validação de conteúdo do Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) para o português (Brasil). In: V Congresso Brasileiro de Enfermagem Pediátrica e Neonatal. 29 out. a 01 nov. 2013. Gramado, RS, Brasil. Disponível em: https://sobep.org.br/wp-content/uploads/2016/07/anais_v_congresso.pdf
- CARBAJAL, R. *et al.* Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*, v. 300, n. 1, p. 60–70, 2 jul. 2008.
- COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*, v. 137, n. 2, p. e20154271, fev. 2016.
- CRUZ, M. D.; FERNANDES, A. M.; OLIVEIRA, C. R. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European Journal of Pain*, London, England, v. 20, n. 4, p. 489–498, abr. 2016.
- DARWIN, C.; EKMAN, P. *The expression of the emotions in man and animals*. London: Oxford University Press, 1998.
- DEBILLON, T. *et al.* Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, v. 85, n. 1, p. F36–41, jul. 2001.
- DIAS, F. DE S. B.; MARBA, S. T. M. The evaluation of prolonged pain in the newborn: adaptation of the EDIN scale for the brazilian culture. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 23, n. 4, p. 964–970, dez. 2014.
- GRUNAU, R. V. E.; CRAIG, K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, v. 28, n. 3, p. 395–410, mar. 1987.
- GRUNAU, R. V. E.; JOHNSTON, C. C.; CRAIG, K. D. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain*, v. 42, n. 3, p. 295–305, set. 1990.
- HATFIELD, L. A.; ELY, E. A. Measurement of acute pain in infants: a review of behavioral and physiological variables. *Biological Research for Nursing*, v. 17, n. 1, p. 100–111, jan. 2015.
- HOLSTI, L.; GRUNAU, R. E. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain*, v. 132, n. 3, p. 264–272, 5 dez. 2007.
- HUMMEL, P. *et al.* Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *Journal of Perinatology*, v. 28, n. 1, p. 55–60, jan. 2008.
- HUMMEL, P.; LAWLOR-KLEAN, P.; WEISS, M. G. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, v. 30, n. 7, p. 474–478, jul. 2010.
- IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, v. 6, n. 3, p. 249, jun. 1979.
- LAWRENCE, J. *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network: NN*, v. 12, n. 6, p. 59–66, set. 1993.
- MAXWELL, L. G.; FRAGA, M. V.; MALAVOLTA, C. P. Assessment of Pain in the Newborn. *Clinics in Perinatology*, v. 46, n. 4, p. 693–707, dez. 2019.
- MCGRATH, P. A. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain*, v. 31, n. 2, p. 147–176, nov. 1987.
- MERSKEY, H.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY

OF PAIN (eds.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.

MORENO RAMOS, M. C. *et al.* Painful procedures and analgesia in hospitalized newborns: A prospective longitudinal study. *Journal of Neonatal Nursing*, v. 25, n. 1, p. 26–31, fev. 2019.

MOTTA, G. DE C. P. DA; SCHARDOSIM, J. M.; CUNHA, M. L. C. DA. Neonatal Infant Pain Scale: Cross-Cultural Adaptation and Validation in Brazil. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 50, n. 3, p. 394–401, set. 2015.

PRESTES, A. C. Y. *et al.* Painful procedures and analgesia in the NICU: what has changed in the medical perception and practice in a ten-year period? *Jornal de Pediatria*, v. 92, n. 1, p. 88–95, jan. 2016.

STEVENS, B. J. *et al.* Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *The Clinical Journal of Pain*, v. 12, n. 1, p. 13–22, mar. 1996.

STEVENS, B. J. *et al.* The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *The Clinical Journal of Pain*, v. 30, n. 3, p. 238–243, mar. 2014.

STEVENS, B. J.; FRANCK, L. S. Assessment and management of pain in neonates. *Paediatric Drugs*, v. 3, n. 7, p. 539–558, 2001.

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

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO GRAVEMENTE ENFERMO

Márcia Gomes Penido Machado e Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

1. Introdução

A importância do estudo da dor em neonatologia reside no fato de que o recém-nascido (RN) tem linguagem própria e somente se pode perceber sua dor e sofrimento ao “escutar a sua voz” (WALCO; CASSIDY; SCHECHTER, 1994). O reconhecimento da dor no RN implica necessariamente o seu reconhecimento como indivíduo. Em relação à percepção dos estímulos dolorosos ainda na vida intrauterina, Anand e Carr (1989) publicaram um estudo em fetos humanos e primatas que demonstrou a plena capacidade do sistema nervoso fetal para a nocicepção em torno da 24ª semana de gestação. Assim, recém-nascidos (RNs) de qualquer idade gestacional, mesmo os pré-termos extremos e os criticamente enfermos, sentem dor. Estima-se que RNs sejam submetidos a procedimentos dolorosos que variam quantitativamente entre 1-24 por dia, e quando acompanhados nos primeiros 14 dias de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) o número destes procedimentos varia entre 4-300 (BRITTO, 2014; PERRY *et al.*, 2018). Infelizmente, muitos destes procedimentos não são acompanhados de qualquer avaliação da presença ou intensidade da dor e/ou da administração de medidas de alívio e de conforto para o paciente, apesar de ser missão médica primordial

e um dos princípios da medicina hipocrática “não lesar o paciente”. A dor subtratada ou negligenciada pode causar danos e consequências a curto e médio prazo e sequelas no desenvolvimento neuropsicomotor a longo prazo. A conscientização da importância da avaliação da dor como o quinto sinal vital, sua prevenção e tratamento é responsabilidade de toda a equipe da UTIN (FRANCK; LAWHON, 2000; GUINSBURG, 1999).

2. Avaliação da dor no RN gravemente enfermo

Para se determinar o risco clínico do RN, do nascimento à sua admissão na UTIN, são utilizados instrumentos de classificação de risco para adoecer gravemente ou morrer. Dentre eles, os mais conhecidos são o *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB e CRIBII), o *Pediatric Index of Mortality* (PIM e PIM-II) e o *Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension* (SNAPPE II). Cabe ressaltar que esses escores de risco não se prestam para o acompanhamento da evolução do RN quando este é acometido por outras morbidades no decurso da internação (VAN DIJK; TIBBOEL, 2012). Mais recentemente, foi proposto um escore de risco para morte neonatal que se utiliza de apenas sete variáveis clínicas maternas e neonatais facilmente mensuráveis, o *Early Neonatal Death in Neonatal Intensive Care Unit Score* (END in NICU). Este escore apresenta excelente validade interna (área sob a curva ROC de 90,7%, sensibilidade de 89,4%, especificidade de 82,5%, valor preditivo positivo de 46

%, valor preditivo negativo de 96,6%) e pode ser utilizado em regiões com menores recursos tecnológicos na assistência neonatal (BELTSI *et al.*, 2021).

A dor é um fenômeno subjetivo e, por isso, sua avaliação e mensuração é tão difícil, mesmo nos adultos. Seria muito interessante se pudesse ser criado um “dorímetro” (CHERMONT *et al.*, 2003; SRINIVASA *et al.*, 2020). São conhecidas três dimensões da dor: a sensorial-discriminativa, a motivacional-afetiva e a cognitiva-avaliativa. Elas são sustentadas por sistemas fisiologicamente especializados do sistema nervoso central (SNC), os quais foram descritos no Capítulo 2, e de outros tecidos e sistemas corporais, como o respiratório, o cardiovascular, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a pele. Os métodos utilizados para avaliar clinicamente a dor em neonatologia são escalas que incluem essa multidimensionalidade e que consideram a fase pré-verbal do RN (STEVENS; JOHNSTON; GRUNAU, 1995; STEVENS; GIBBINS, 2002). Assim, esses instrumentos são constituídos pelos indicadores comportamentais e fisiológicos descritos a seguir:

1) Indicadores comportamentais: o choro, a mímica facial e a atividade motora são as principais variáveis comportamentais no contexto da dor (MCGRATH, 1987). O choro é considerado o método primário de comunicação dos RNs, por isso é pouco específico. No entanto, um dos problemas que mais limita o seu uso é o fato de que cerca de 50% dos RNs não choram durante o procedimento doloroso. No caso

dos RNs de extremo baixo peso, a maioria está entubada e não pode vocalizar o choro, dificultando ainda mais a avaliação (CRAIG *et al.*, 2002). A análise da atividade motora isolada parece ser um método sensível de avaliação da dor, pois os neonatos pré-termos e a termo demonstram um repertório organizado de movimentos após a estimulação sensorial (CHISWICK, 2000);

2) Indicadores fisiológicos: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturimetria de oxigênio, capnografia, condutância elétrica da pele, dosagens hormonais ligadas à resposta metabólica de estresse, entre outros utilizados em pesquisa básica e clínica sobre dor (ressonância magnética funcional, espectroscopia próxima infravermelho). Estes indicadores são utilizados para avaliar a dor na prática clínica, mas, em geral, não devem ser usados de forma isolada para decidir se o RN apresenta dor e se há necessidade do uso de analgésicos (LAWRENCE *et al.*, 1993; TRISTÃO *et al.*, 2013). A especificidade, a sensibilidade e a praticidade da aplicação desses indicadores variam muito, porém, são de fácil aplicação e disponíveis em UTIN. A maioria dos estudos publicados sobre esses indicadores diz respeito à dor aguda e de curta duração (MCGRATH, 1987)).

Não existe uma escala padrão-ouro de avaliação da dor no RN que sirva como parâmetro para medir sua intensidade, indicar a necessidade de intervenção terapêutica e a sua eficácia (ARIAS; GUINSBURG, 2012). A detecção rápida da dor e a intervenção para sua re-

dução é suficiente para a prática clínica diária, enquanto a pontuação através do uso de escalas para avaliar o nível de dor é mais adequada, mas às vezes difícil de empregar em tempo real devido às necessidades de cada RN (BELLIENI; JOHNSTON, 2014). São relatadas entre 40 e 50 escalas validadas que demandam tempo para sua utilização e não são fáceis de implementar no dia a dia das UTIN (AAP, 2006; CASTAGNO *et al.*, 2022). Vários indicadores clínicos e fisiológicos são utilizados na avaliação, quantificação e qualificação da resposta ao estímulo doloroso e, quando analisados em conjunto no formato de escalas psicométricas, permitem a discriminação entre dor e outros estímulos não dolorosos. Conhecendo-se esses instrumentos, é possível diagnosticar e tratar os RNs criticamente doentes no contexto dos princípios fisiopatológicos e éticos (BLAUER; GERSTMANN, 1998; CRAIG *et al.*, 1993; STEVENS; JOHNSTON; GRUNAU, 1998). A análise da expressão facial do neonato fornece informações válidas, específicas e sensíveis a respeito da natureza e da intensidade da dor, permitindo uma comunicação eficaz entre o neonato e as pessoas envolvidas em seus cuidados. A validade, a confiabilidade e a utilidade clínica desses instrumentos de avaliação de dor são imprescindíveis. Eles devem contar com alto grau de aceitabilidade e conveniência para aqueles que os utilizam. Recente revisão sistemática comparou 25 instrumentos em relação às propriedades psicométricas de confiabilidade e validação para avaliação do comporta-

mento, estresse e dor em RN prematuro, considerando mais apropriadas as escalas *Behavioural Indicators of Infant Pain* (BIIP) e *Premature Infant Pain Profile-Revised* (PIPP-R) (GLENZEL *et al.*, 2023). Assim, uma escala válida e confiável para a avaliação da dor em tempo real é importante para a instituição de medidas analgésicas farmacológicas e/ou não farmacológicas com vistas ao controle da dor (CREMILLIEUX, 2018). Entretanto, a escolha do instrumento a ser utilizado depende da experiência adquirida e facilidade de sua implantação pela equipe multiprofissional na rotina de cada UTIN. A avaliação da dor deve ser feita de maneira simultânea ao monitoramento dos sinais vitais, em intervalos de 1 a 3 horas, de acordo com a gravidade do paciente. Conforme a pontuação adquirida após cada avaliação, decide-se sobre a necessidade de introdução ou adequação das doses de analgésicos.

3. Escalas de dor utilizadas em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

O capítulo 8 abordou com maior profundidade as principais escalas de dor adaptadas culturalmente para o português brasileiro, entre outras. O quadro 1 resume as principais escalas de avaliação de dor validadas e utilizadas em UTIN, com a descrição dos indicadores comportamentais e fisiológicos a serem discriminados em situações de estímulo doloroso agudo ou de exposição continuada. Segue um resumo descritivo de algumas delas:

1) *Neonatal Facial Coding System* (NFCS)–sistema de codificação da atividade facial neonatal. É um método comportamental unidimensional desenvolvido por Grunau e Craig (1987) para fins de pesquisa, entretanto, é utilizado na prática clínica. As expressões faciais são relativamente específicas de dor, porém fugazes em RNs e praticamente impossível de serem avaliadas quando estes são submetidos à intubação orotraqueal.

2) *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS)–é uma escala multidimensional para avaliação de dor, válida e útil para RNs a termo e prematuros. Desenvolvida em 1993 no *Children's Hospital of Eastern, Ontário*, diferencia estímulos dolorosos de não dolorosos. É um escore de extração demorada, pois as avaliações são realizadas com intervalos de um minuto antes, durante e depois do procedimento doloroso, além de que os padrões de respiração e choro são de difícil interpretação em neonatos intubados (GRUNAU *et al.*, 1990).

3) *Premature Infant Pain Profile* (PIPP)–escala de avaliação multidimensional do perfil de dor aguda em RNs prematuros e a termo. É útil, específica, sensível e considera que o prematuro expressa menos dor. Reflete acuradamente diferenças entre estímulos dolorosos e não dolorosos. A avaliação é demorada para uso clínico e seu uso é questionável em RN intubado (BALLANTYNE *et al.*, 1999; GUINSBURG *et al.*, 1997).

Quadro 1: Principais escalas de avaliação de dor neonatal validadas

ESCALA	IDADE GESTACIONAL	INDICADORES FISIOLÓGICOS	INDICADORES COMPORTAMENTAIS	TIPO DE DOR	AJUSTE PT	MEDIDA
NIPS	28-38 s	Respiração	Alerta, choro, face, movimento	Aguda	N	0-7
N-PASS	0-100 d	FC, FR, PA, Saturação Oxigênio	Alerta, Agitação, face e tônus	Aguda e prolongada	S	0-10
NFCS	25-40 s	-----	Face	Aguda	N	0-10
PIPP	28-40 s	FC, Saturação Oxigênio	Alerta e face	Aguda e PO	S	0-21
CRIS	35-56 s	FC, PA, Saturação de Oxigênio	Alerta, choro, face	PO	N	0-10
EDIN	25-36 s	-----	Face, movimento, sono, contato	Prolongada	N	0-15
BPSN	27-41 s	Respiração, FC, Saturação Oxigênio	Alerta, choro, face e postura	Aguda	N	0-27
COMFORT-NEO	24-42 s	Respiração, PA, FC	Alerta, agitação, face, tônus, movimento	PO e prolongada	N	8-40

Fonte: MAXWELL *et al.*, 2013. Legendas: FC= frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PA= pressão arterial; PO = pós-operatória.

4. Considerações finais

O RN gravemente enfermo apresenta resposta comportamental e motora reduzida e seus parâmetros fisiológicos encontram-se alterados em relação ao padrão basal de um RN hígido. Assim, tanto a resposta reflexa quando a modulada pode ser mascarada ou até mesmo ausente. Por isso, o cuidador deve atentar-se na escolha da escala que melhor se adequa à condição de saúde do RN, à sua acurácia diagnóstica, à experiência e disponibilidade da equipe assistencial para a avaliação da dor, à disponibilidade de exames e de equipamentos de monitorização dos sinais vitais cujos dados são eventualmente são utilizados na confecção do escore, entre outros pré-requisitos. A utilização de medidas não-farmacológicas e farmacológicas na prevenção, tratamento e controle da dor no RN já disfuncional em seus vários segmentos

corporais têm impactos positivos na resposta como um todo à doença de base, particularmente na resposta imunológica e na prevenção de dano maior do sistema nervoso central em curto e longo prazo.

Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN *et al.* Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*, v. 118, n. 5, p. 2231-2241, nov. 2006.
- ANAND, K. J. S. *et al.* Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatrica*, Oslo, Norway: 1992, v. 106, n. 8, p. 1248-1259, ago. 2017.
- ANAND, K. J. S.; CARR, D. B. The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress, and Analgesia in Newborns and Children. *Pediatric Clinics of North America*, v. 36, n. 4, p. 795-822, ago. 1989.

- ANDERSEN, R. D. *et al.* Pain assessment practices in Swedish and Norwegian neonatal care units. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, v. 32, n. 3, p. 1074–1082, set. 2018.
- ARIAS, M. C. C.; GUINSBURG, R. Differences between uni and multidimensional scales for assessing pain in term newborn infants at the bedside. *Clinics (São Paulo)*, v. 67, p. 1165–1170, 2012.
- BALLANTYNE, M. *et al.* Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *The Clinical Journal of Pain*, v. 15, n. 4, p. 297–303, dez. 1999.
- BELLIENI, C. V.; JOHNSTON, C. C. Analgesia, nil or placebo to babies, in trials that test new analgesic treatments for procedural pain. *Acta Paediatrica*, v. 105, n. 2, p. 129–136, fev. 2016.
- BELTRAMINI, A. *et al.* Pain Assessment in Children Younger Than 8 Years in Out-of-Hospital Emergency Medicine: Reliability and Validity of EVENDOL Score. *Pediatric Emergency Care*, v. 35, n. 2, p. 125–131, fev. 2019.
- BELTSI, Y. *et al.* Derivation and Validation of a Risk Score to Predict Mortality of Early Neonates at Neonatal Intensive Care Unit: The END in NICU Score. *International Journal of General Medicine*, v. 14, p. 8121–8134, nov. 2021.
- BLAUER, T.; GERSTMANN, D. A simultaneous comparison of three neonatal pain scales during common NICU procedures. *The Clinical Journal of Pain*, v. 14, n. 1, p. 39–47, mar. 1998.
- BRITTO, C. D. *et al.* PAIN—Perception and Assessment of Painful Procedures in the NICU. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 60, n. 6, p. 422–427, 1 dez. 2014.
- CARTER, B. S.; BRUNKHORST, J. Neonatal pain management. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n. 2, p. 111–116, mar. 2017.
- CASTAGNO, E. *et al.* Neonatal pain assessment scales: review of the literature. *Professioni Infermieristiche*, v. 75, n. 1, p. 17–28, abr. 2022.
- CHISWICK, M. L. Assessment of pain in neonates. *Lancet*, London, England, v. 355, n. 9197, p. 6–8, 1 jan. 2000.
- CHERMONT, A. *et al.* O que os pediatras conhecem sobre avaliação e o tratamento da dor no recém-nascido? *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, v. 79, n. 3, p. 265–272, mar. 2003.
- CRAIG, K. D. *et al.* Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*, v. 52, n. 3, p. 287–299, mar. 1993.
- CRAIG, K. D.; KOROL, C. T.; PILLAI, R. R. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clinics in Perinatology*, v. 29, n. 3, p. 445–457, set. 2002.
- CREMILLIEUX, C. *et al.* Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *European Journal of Pain*, London, England, v. 22, n. 6, p. 1071–1079, jul. 2018.
- GIORDANO, V. *et al.* Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, v. 173, n. 12, p. 1186, 1 dez. 2019.
- GLENZEL, L. *et al.* Validity and Reliability of Pain and Behavioral Scales for Preterm Infants: A Systematic Review. *Pain Management Nursing*, v. 24, p. e84–e96, jun. 2023.
- GRUNAU, R. V.; CRAIG, K. D. Pain expressions in neonates: facial action and cry. *Pain*, v. 28, n. 3, p. 395–410, 1987.
- GRUNAU, R. V. E.; JOHNSTON, C. C.; CRAIG, K. D. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-

- invasive procedures. *Pain*, v. 42, n. 3, p. 295–305, set. 1990.
- GUINSBURG, R. *et al.* Behavioral pain scales assessment in neonates. *Journal De Pediatria*, v. 73, n. 6, p. 411–418, dez. 1997.
- GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *Journal de Pediatria*, v. 75, n. 3, p. 149–160, mar. 1999.
- HALL, R. W.; ANAND, K. J. S. Pain Management in Newborns. *Clinics in Perinatology*, v. 41, n. 4, p. 895–924, dez. 2014.
- HUMMEL, P. *et al.* Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *Journal of Perinatology*, v. 28, n. 1, p. 55–60, jan. 2008.
- HUMMEL, P.; LAWLOR-KLEAN, P.; WEISS, M. G. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, v. 30, n. 7, p. 474–478, jul. 2010.
- LAWRENCE, J. *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network: NN*, v. 12, n. 6, p. 59–66, set. 1993.
- MAXWELL, L. G.; FRAGA, M. V.; MALAVOLTA, C. P. Assessment of Pain in the Newborn. *Clinics in Perinatology*, v. 46, n. 4, p. 693–707, dez. 2019.
- MCGRATH, P. A. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain*, v. 31, n. 2, p. 147–176, nov. 1987.
- PERRY, M. *et al.* Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 30, n. 4, p. 549–561, dez. 2018.
- SRINIVASA, R. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.
- STEVENS, B.; GIBBINS, S. Clinical utility and clinical significance in the assessment and management of pain in vulnerable infants. *Clinics in Perinatology*, v. 29, n. 3, p. 459–468, set. 2002.
- STEVENS, B.; GRUNAU, R. E. Pain in vulnerable infants. Introduction. *Clinics in Perinatology*, v. 29, n. 3, p. xv–xvii, set. 2002.
- STEVENS, B. J.; JOHNSTON, C. C.; GRUNAU, R. V. Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN*, v. 24, n. 9, p. 849–855, dez. 1995.
- TRISTÃO, R. *et al.* COMFORT behaviour scale and skin conductance activity: what are they really measuring? *Acta Paediatrica*, v. 102, p. e402-e-406, jun. 2013.
- VAN DIJK, M.; TIBBOEL, D. Update on Pain Assessment in Sick Neonates and Infants. *Pediatric Clinics of North America*, v. 59, n. 5, p. 1167–1181, out. 2012.
- WALCO, G. A.; CASSIDY, R. C.; SCHECTHER, N. L. Pain, hurt and harm. The ethics of pain control in infants and children. *New England Journal of Medicine*, v. 25, n. 331, p. 541–544, ago. 1994.

CAPÍTULO 10

ANESTESIA E ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA NO NEONATO

Catia Sousa Govêia¹, Larissa Govêia Moreira² e Luís Cláudio de Araújo Ladeira³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

²Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil

³Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brasil

1. Introdução

Uma anestesia deve ser adequada às características do paciente. O recém-nato (RN), particularmente, representa um desafio ainda maior ao anestesiológico. Além das suas diferenças anatômicas, fisiológicas e farmacológicas em relação ao adulto e à criança maior, apresenta também peculiaridades quanto aos riscos associados à anestesia, à cirurgia, e às condições que necessitam de intervenção. O manuseio anestésico inicia-se pela avaliação da condição clínica do paciente, seguindo para a consideração sobre a monitorização no perioperatório, manejo das vias aéreas, anestesia adequada à técnica cirúrgica, reposição volêmica e planejamento da analgesia pós-operatória.

2. Farmacologia

A farmacologia da anestesia do neonato apresenta grande variabilidade intra e interindividual, pois recebe influências do tamanho e função dos órgãos, da composição corporal, da atividade metabólica e da sensibilidade à ação dos fármacos, de acordo com o grau de desenvolvimento da criança. A variabilidade é mais intensa nos três primeiros dias de vida (ALLEGAERT; VAN DE VELDE; VAN DEN ANKER, 2014; BARTELINK *et al.*, 2006; LONG; SURESH, 2017).

A fase farmacocinética de distribuição é fortemente influenciada pela composição corporal do RN. O volume de água corporal total, uma combinação do volume intra e extracelular, varia de acordo com a idade: desde 90% do peso corporal no prematuro com baixo peso, a cerca de 80% do peso no neonato a termo, e até 60% do peso na criança de seis meses de idade. O volume extracelular predomina sobre o intracelular no RN, em proporção de 40%:20%, mas à medida em que ocorrem o desenvolvimento e o crescimento celular, o volume intracelular de água aumenta (40%) em relação ao volume intersticial (15%) e plasmático (5%). Além disso, o fígado imaturo sintetiza albumina e alfa-1-glicoproteína ácida em pequena quantidade e com menor capacidade de ligação, e o conteúdo de gordura corporal é baixo, especialmente no prematuro (ALCORN; MCNAMARA, 2003; BARTELINK *et al.*, 2006; LONG; SURESH, 2017). Assim, a dose necessária de anestésicos hidrossolúveis deve ser maior, para adequar-se ao maior volume de distribuição. Por outro lado, para fármacos lipofílicos, a dose deve ser reduzida, e deve-se considerar ainda a maior fração de droga não ligada às proteínas plasmáticas. Aumento de bilirrubinas e ácidos graxos livres resultantes de doenças neonatais também contribuem para a maior fração de droga livre, pois competem pela ligação à albumina (RUGGIERO *et al.*, 2019).

A distribuição recebe ainda influência do fluxo sanguíneo regional: após administração de um fármaco, o grupo de tecidos ricamente perfundido (SNC, coração, pulmões, fígado, rins) é exposto

antes dos grupos menos vascularizados, como músculos esqueléticos e, finalmente, tecido adiposo. Assim, considerando-se a menor massa muscular e adiposa do RN, e em razão do maior tamanho proporcional de cérebro e fígado em relação ao tamanho corporal, deve-se adequar a dosagem de medicamentos conforme suas propriedades farmacológicas (ANDERSON, 2012; ANDERSON; ALLEGAERT, 2010).

O metabolismo e a eliminação são influenciados pela imaturidade hepática e renal, ambos relacionados à idade e peso da criança. Existe grande variabilidade quanto ao conteúdo e funcionamento do sistema microsomal hepático, e a depuração metabólica depende do fluxo sanguíneo, tamanho do fígado, taxa de extração e atividade enzimática intrínseca. Algumas reações de fase I podem demorar para se desenvolver, mas a função de esterases já está presente a partir de 28 semanas. Assim, o ritmo de biotransformação dos neonatos é mais lento que para crianças maiores e adultos (ALLEGAERT; MIAN; VAN DEN ANKER, 2017; RUGGIERO *et al.*, 2019). Os rins sofrem maturação contínua, mas com ritmos diferentes para as funções glomerular e tubular (secreção e absorção). Desse modo, a repercussão da depuração mais lenta de alguns fármacos apresenta-se como o prolongamento da sua meia-vida de eliminação e maior potencial para toxicidade, especialmente em pré-termos. A redução do fluxo sanguíneo renal pode agravar o efeito (RUGGIERO *et al.*, 2019).

No neonato, a farmacodinâmica é menos estudada que a farmacocinética. A resposta aos medicamentos

pode ser distinta daquela de outros grupos etários, de maneira independente da exposição ou concentração, e com diferentes potências, eficácia e faixa terapêutica. Tal sensibilidade varia amplamente de acordo com o tipo de fármaco e com o grau de maturidade do paciente (ALLEGAERT; MIAN; VAN DEN ANKER, 2017; ALLEGAERT; VAN DE VELDE; VAN DEN ANKER, 2014).

3. Anestesia geral

A anestesia geral do RN tem particularidades quanto aos aspectos da farmacologia anteriormente relacionados. De modo amplo, a anestesia geral baseia-se em quatro componentes distintos: hipnose, analgesia, imobilidade e bloqueio dos reflexos autonômicos. A administração de anestésicos inalatórios é capaz de prover todos os pilares, porém de modo dose-dependente e por meio de mecanismos moleculares distintos. Para a anestesia geral endovenosa, é necessário administrar um medicamento específico para cada um dos componentes. Do ponto de vista histórico, a anestesia inalatória predomina amplamente no cuidado do neonato. Porém, com o desenvolvimento de fármacos com perfis aperfeiçoados em relação à segurança e duração de efeito, a anestesia intravenosa total para este grupo de pacientes ganha adeptos (LAUDER, 2015).

Na farmacocinética da anestesia inalatória, os determinantes da absorção incluem fatores relacionados à oferta e à captação alveolar. Entre eles, a menor capacidade residual funcional do RN e elevada ventilação alveolar, bem como a grande fração do débito cardíaco distribuída ao sistema nervoso central (SNC)

favorecem a rápida absorção dos anestésicos inalatórios e distribuição para o sítio efetor (ANDERSON; ALLEGAERT, 2010).

No estudo da farmacodinâmica da anestesia geral inalatória, o conceito de concentração alveolar mínima (CAM) é a concentração do anestésico capaz de impedir movimento muscular em resposta a um estímulo doloroso supramáximo (incisão cirúrgica na pele) em 50% dos pacientes, e reflete, em última análise, a necessidade de anestésicos. A CAM expressa a potência dos anestésicos inalatórios e varia com a idade do paciente. Dessa forma, a CAM para RN pré-termos é menor que para RN a termo, que é menor que para o lactente. O valor da CAM aumenta no paciente de 1 a 6 meses de idade, e, antes da adolescência, reduz-se para valores semelhantes ao do adulto. A imaturidade do SNC, a permeabilidade relativa da barreira hematoencefálica e a presença de progesterona residual são possíveis causas para a menor necessidade de anestésicos inalatórios (ANDERSON, 2012; ANDERSON; ALLEGAERT, 2010; LONG; SURESH, 2017). Os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre os diversos órgãos e sistemas do neonato são diferentes em relação à criança e ao adulto, devido às suas peculiaridades fisiológicas. Como exemplo, o miocárdio neonatal, por possuir menor massa muscular e proteínas contráteis menos desenvolvidas, está mais suscetível à depressão pelos anestésicos, resultando em menor débito cardíaco (LONG; SURESH, 2017).

Entre os anestésicos inalatórios, o mais empregado no grupo pediátrico é o sevoflurano, devido às carac-

terísticas de rápido início e término de ação, bem como efeitos fisiológicos descritos e considerados seguros para o aparelho cardiovascular. Para os anestésicos venosos também há considerações específicas quanto à sua administração em recém-nascidos. O número de receptores GABAérgicos e a regulação dos seus transportadores de cloro sofrem modificação da resposta, de acordo com o grau de maturação e idade da criança (ANDERSON; ALLEGAERT, 2010).

O hipnótico mais utilizado para anestesia intravenosa total é o propofol, inclusive para crianças. Todavia, seu uso permanece controverso no RN, pois apresenta grande variabilidade farmacocinética, com distribuição e *clearance* de comportamento não linear de acordo com a idade (LAUDER, 2015). Ademais, seu perfil de segurança permanece por ser comprovado, pois as evidências baseadas em estudos de qualidade ainda são escassas (SHAH, P. S.; SHAH, V. S., 2011). A administração em dose única é considerada adequada para sedação para procedimentos curtos, mas a infusão repetida ou contínua é desencorajada (ALLEGAERT, 2009).

Entre os opioides, o remifentanil apresenta curta latência e duração de efeito devido ao seu metabolismo por esterases plasmáticas e tissulares, sem meia-vida contexto-sensitiva, características que o tornam facilmente titulável para a anestesia. Promove potente analgesia, porém é associado à depressão respiratória e hemodinâmica dose-dependentes, e não fornece analgesia residual no pós-operatório. Outros possíveis efeitos adversos são a ocorrência

de rigidez torácica, tolerância e hiperalgesia no pós-operatório (CHOLLAT *et al.*, 2019; LAUDER, 2015; LERMAN; JÖHR, 2009). A indicação do uso de outros opioides, como morfina, fentanil, sufentanil e alfentanil, deve pesar o grau necessário de analgesia *versus* a depressão respiratória por efeito residual no pós-operatório e outros efeitos adversos.

A dexmedetomidina, um agonista alfa-2 adrenérgico, apesar de não ser um agente anestésico completo, é um adjuvante com propriedades sedativas e analgésicas, com preservação do *drive* respiratório. Pela diminuição do tônus simpático, pode causar bradicardia. Seu uso em neonatos ainda não está embasado em estudos de alto grau de evidência científica e tampouco é liberado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América para este grupo de pacientes (SQUILLARO *et al.*, 2019). Para o componente anestésico da imobilidade, os bloqueadores neuromusculares devem ter ajuste da dose, pois, por serem fármacos hidrofílicos, o volume de distribuição está aumentado, mas a duração pode ser prolongada pelo menor *clearance* e maior sensibilidade (ANDERSON; ALLEGAERT, 2010).

3.1 Efeitos da anestesia geral sobre o cérebro em desenvolvimento

A administração da anestesia geral em RN tem causado polêmicas. Desde a publicação de duas pesquisas experimentais que demonstraram que anestésicos causaram apoptose de neurônios em animais, há a preocupação de a anestesia geral causar efeitos neurocognitivos sobre o cérebro imaturo (IKONOMIDOU, 1999; JEVTOVIC-

TODOROVIC *et al.*, 2003). A neurotoxicidade seria dada por apoptose de neurônios, menor neurogênese e inflamação neuronal após a exposição à anestesia geral, com alterações persistentes a longo prazo, e efeitos ainda em animais adultos (SANDERS *et al.*, 2013). Todavia, é importante considerar que a morte celular programada (apoptose) é parte vital do desenvolvimento do SNC neonatal e que a produção neuronal excessiva no feto resulta em numerosa degeneração após o nascimento. A sinaptogênese é que favorece o desenvolvimento neuronal, e se estende de modo mais intenso até os 24 meses após o nascimento. Ou seja, em animais, a interrupção da sinalização neurotrófica, por meio da supressão por anestésicos, torna o neurônio redundante e sujeito à apoptose (SANDERS *et al.*, 2013; SINNER; BECKE; ENGELHARD, 2014). Em roedores, o tipo de lesão associada à anestesia está relacionado à memória e ao comportamento, e não altera função motora ou processamento nociceptivo. Porém, a transposição e interpretação dos efeitos para humanos é difícil, pois os períodos de desenvolvimento entre as espécies não são equivalentes (SANDERS *et al.*, 2013). Em seres humanos, as dificuldades para as pesquisas esbarram em obstáculos éticos: não é possível realizar randomização de RN para receberem anestesia ou não, não é concebível a realização de cirurgia sem anestesia e tampouco é admissível a administração de anestesia sem motivo. Assim, os resultados da associação entre anestesia, cirurgia e desfechos cognitivos e comportamentais foram, até há pouco tempo, baseados em estudos observacionais retrospecti-

vos, e que, sob a influência de inúmeros fatores de confusão, motivaram as publicações conflitantes. Como exemplo, relatou-se em um dos estudos retrospectivos que havia relação dose-resposta entre exposição a anestesia e retardo de aprendizado (WILDER *et al.*, 2009). Mas faz-se a seguinte pergunta: as anestésias múltiplas devem ser consideradas como causa ou marcador de condições que aumentam disfunção? Sob um ponto de vista, necessitar de anestesia é que parece ser marcador de vulnerabilidade individual às dificuldades de aprendizado.

O fato é que há associação entre alterações cognitivas em RN submetidos à anestesia e cirurgia, mas que não é necessariamente causal. Outros fatores que podem explicar a variabilidade de resultados são a não padronização de testes para a avaliação da cognição, dificuldade de exclusão do impacto psicológico da experiência hospitalar, bancos de dados com informações insuficientes sobre cuidados perioperatórios e, no momento da exposição, uso de técnicas anestésicas e de cuidados perioperatórios já ultrapassados à avaliação do desfecho tardio. Para isolar o potencial efeito da anestesia geral nos estudos prévios, em um estudo de coorte foram avaliadas crianças abaixo de 1 ano expostas à cirurgia sob raquianestesia para pequenas cirurgias e o desfecho pesquisado foi desempenho escolar. Como resultado, a diferença das notas entre expostos e controles foi pequena, e os autores concluíram não haver associação entre raquianestesia em crianças e mau desempenho acadêmico (WILLIAMS *et al.*, 2014).

Considerando-se o exposto, dois estudos devem ser destacados: o *Pediatric*

Anaesthesia & NeuroDevelopment Assessment (PANDA) Project e o *GAS (General Anaesthesia vs Spinal) Trial*. O primeiro trata-se de uma coorte prospectiva e pareada entre irmãos que receberam anestesia geral inalatória única, até os 3 anos de idade, para serem submetidos a herniorrafia inguinal, e que analisou como desfechos a função cognitiva global e o domínio cognitivo-comportamental dos 8 aos 15 anos. A análise de 105 pares de irmãos mostrou que a pontuação do quociente de inteligência foi semelhante entre expostos e não expostos, e que outros testes para memória, aprendizado, atenção, linguagem e comportamento também não tiveram diferença. Ou seja, anestesia geral única em crianças saudáveis até 3 anos não resultou em menor QI na infância tardia, quando comparados a irmãos não expostos (SUN *et al.*, 2016). O *GAS Trial* é um ensaio clínico, em larga escala, multicêntrico multinacional, único até o momento, que avaliou 722 crianças expostas à anestesia geral ou raqui-anestesia para herniorrafia inguinal. Os pacientes receberam anestesia após o nascimento e sua cognição foi avaliada aos 5 anos de idade, bem como outros aspectos cognitivos, linguísticos, motores e comportamentais. O estudo possuiu protocolo para evitar hipoglicemia, hipotensão arterial e hipoxemia no perioperatório. Foi encontrada equivalência nos diferentes domínios para os dois grupos e a conclusão é de que a exposição de crianças ao sevoflurano por menos de uma hora não aumenta risco de desfecho neurocognitivo adverso aos 5 anos (MCCANN *et al.*, 2019).

Apesar da evidência não poder ser considerada como definitiva, é a

mais forte até o momento. Porém, tais resultados se aplicam para crianças saudáveis e submetidas a operações eletivas. Ainda permanecem sem resposta as dúvidas sobre crianças com comorbidades, sob anestesia prolongada ou com necessidade de múltiplas anestésias. Como consequência de tais evidências, as recomendações propõem que adiar ou alterar técnicas anestésicas estabelecidas pode causar piores efeitos. Por outro lado, justifica-se que a indicação da operação deva ser muito clara e objetiva.

4. Anestesia regional

O bloqueio regional tem sido cada vez mais utilizado em neonatos com o objetivo de se adquirir adequada analgesia perioperatória. A grande vantagem dessa técnica é a diminuição do uso de opioide no intra e pós-operatório, que pode ter como principal consequência a depressão respiratória, mesmo após procedimentos curtos.

4.1 Farmacologia dos anestésicos locais

Anestésicos locais (AL) são bases fracas que atuam, preferencialmente, bloqueando canais de sódio voltagem-dependentes na membrana plasmática. Com isso, ocorre impedimento do influxo celular de sódio e a consequente despolarização e propagação de estímulo doloroso (WOLFE; BUTTERWORTH, 2011). Na população pediátrica, a farmacocinética dos anestésicos locais difere dos adultos por vários motivos (SURESH *et al.*, 2008):

- 1) Crianças possuem maior débito cardíaco e maior fluxo sanguíneo re-

gional, favorecendo a maior absorção sistêmica do AL;

2) O espaço peridural da criança tem menor quantidade de tecido gorduroso, aumentando a absorção sistêmica do AL;

3) Possuem maior volume de distribuição comparado aos adultos, o que diminui a concentração plasmática do fármaco, mas aumenta a meia-vida de eliminação;

4) Há maior proporção de droga livre devido à menor produção de proteínas plasmáticas.

O metabolismo dos AL do tipo ésteres é diminuído devido à menor atividade das enzimas colinesterases plasmáticas. Os AL do tipo amida também têm menor metabolismo pela imaturidade do sistema citocromo P450. Apesar de ser uma técnica eficaz de anestesia local, o uso de pomadas analgésicas

que contêm prilocaína deve ser cauteloso, uma vez que o neonato tem menos enzima metemoglobina redutase. Como a metemoglobina é um produto de degradação da prilocaína, há maior chance de se desenvolver metemoglobinemia (SURESH *et al.*, 2008).

Quando se considera todas essas diferenças na farmacologia dos AL nos pacientes neonatos, deve-se ter em mente que a dose total do AL deve ser reduzida em torno de 30% comparada à dose do adulto. O local de injeção também é importante. Regiões com maior fluxo sanguíneo absorvem maior quantidade de AL. Os bloqueios que atingem maior concentração plasmática de AL, em ordem decrescente, são intercostal, caudal, epidural, plexo braquial e de nervo ciático-femural (SURESH *et al.*, 2008). A Tabela 1 mostra a dose dos AL mais utilizados na prática anestésica.

Tabela 1: Dose máxima recomendada e duração de ação dos principais AL

Anestésico local	Dose máxima (mg/kg)	Duração de ação (min)
Prilocaína	10	60-90
2-Cloroprocaína	20	30-60
Tetracaína	1,5	180-600
Lidocaína	7	90-200
Mepivacaína	7	120-240
Bupivacaína	2,5	180-600
Ropivacaína	3	120-240

Fonte: modificado de SURESH *et al.*, 2008.

3.2 Anestesia do neuroeixo

Bloqueios de neuroeixo são indicados para anestesia intraoperatória de membros inferiores, períneo e abdome inferior e para analgesia pós-operatória, incluindo cirurgias torácicas e de abdome superior. A técnica cursa com boa estabilidade hemodinâmica devido à imaturidade do sistema nervoso autônomo em crianças pequenas. Para se realizar o bloqueio de forma segura, devem-se considerar as diferenças anatômicas da criança. Ao nascimento, o cone medular e o saco dural estão em L4 e S3-S4, respectivamente, e só atingem os níveis adultos (T12-L1 e S2) ao fim do segundo ano. A linha de Tuffier, ponto anatômico de referência entre as duas cristas ilíacas, se encontra em L4-L5 ou L5-S1, ao contrário do adulto, posicionado em L3-L4. Assim, a punção raquidiana deve ser realizada abaixo de L4-L5 ou L5-S1. A fásia e a bainha são fracamente

ligadas aos músculos e aos nervos no espaço epidural e a gordura é bem fluida, o que favorece a dispersão do AL. Além disso, a mielinização incompleta favorece a boa qualidade do bloqueio mesmo quando usado AL em baixas concentrações (KIL, 2018).

A técnica contínua de bloqueio peridural é desejável em procedimentos prolongados ou com estímulo doloroso intenso no pós-operatório. No entanto, deve-se introduzir o cateter o mais próximo possível da região que se deseja bloquear, pois a partir do primeiro ano de idade, quando a coluna lombar adquire curvatura pela posição em pé e locomoção, a progressão do cateter é dificultada. A solução anestésica mais comumente utilizada para infusão contínua é bupivacaína a 0,125% ou ropivacaína a 0,15% associada a 2mcg/ml de fentanil (KIL, 2018). A Tabela 2 mostra a taxa de infusão e o nível de bloqueio para diferentes cirurgias pediátricas.

Tabela 2: Nível de punção peridural contínua e taxa de infusão de AL

Sítio cirúrgico	Segmento visceral	Nível de punção	Taxa de infusão
Área genital e anal	L2-S5	L4-L5	
Testículo e ovário	T10-S5	T11-T12	0.2ml/kg/h
Bexiga	T12-L1	T12-L1	
Cólon	T11-T12	T10-L1	
Rins e útero	T10-L2	T12-L1	
Adrenal	T8-L1	T10-L1	
Intestino delgado	T9-T10	T10-T11	0.3ml/kg/h
Estômago	T6-T10	T10-T11	
Fígado e vesícula	T6-T10	T10-T11	
Esôfago	T5-T6	T6-T7	
Pulmões	T2-T4	T4-T5	0.2ml/kg/h
Coração	T1-T5	T5-T6	

Fonte: modificado de SURESH *et al.*, 2008

Para a realização de anestesia de neuroeixo em crianças, há uma discussão a respeito da segurança em se realizar o bloqueio sob sedação ou anestesia geral. Em 2018, Walker e colaboradores publicaram a incidência de complicações em mais de 100 mil anestésias regionais pediátricas. Cerca de 93% dos bloqueios foram realizados sob anestesia geral. Bloqueios com paciente sedado ou acordado foram mais comuns em neonatos e crianças acima de 10 anos. Complicação neurológica e intoxicação sistêmica por AL (ISAL) ocorreram em 2,2:10000 bloqueios sob anestesia geral e em 15,2:10000 bloqueios com pacientes sedados ou acordados, mostrando a segurança de sua realização sob anestesia geral (WALKER *et al.*, 2018).

No entanto, em se tratando de prematuros, a anestesia geral está mais relacionada a complicações respiratórias pós-operatórias e pode estar associada a problemas de desenvolvimento cerebral. Esses pacientes podem se beneficiar de bloqueios regionais acordados. Mueller e colaboradores realizaram 30 herniorrafias inguinais com bloqueio caudal em prematuros acordados. Somente um paciente apresentou depressão respiratória com necessidade de intubação orotraqueal, mas foi extubado ao final da operação, sem complicações. Os autores demonstraram também redução de tempo de recuperação pós-

-operatória com bloqueio regional acordado. No período intraoperatório, o neonato se beneficia de chupeta embebida em solução glicosada, que tem capacidade de acalmar e proporciona analgesia (MUELLER *et al.*, 2017).

Lesão neurológica e ISAL são complicações raras. No estudo de Walker *et al.*, lesão neurológica transitória ocorreu em 3,6:10000 bloqueios e lesão permanente ocorreu em 0,4:10000 bloqueios. A incidência foi maior em crianças mais velhas, mas os autores não excluem a possibilidade de subdiagnóstico em crianças em fase pré-verbal, por não relatarem parestesias, além desses pacientes terem capacidade aumentada de recuperação de nervo periférico em comparação a crianças mais velhas e adultos. O uso de ultrassonografia para guiar a realização das anestésias regionais reduziu a taxa de complicação neurológica. Apesar do baixo valor preditivo negativo da dose teste com epinefrina em bloqueios realizados sob anestesia geral, ela tem alto valor preditivo positivo e deve ser realizada (WALKER *et al.*, 2018). Quanto à ISAL, o risco é maior em crianças menores de 6 meses, mas não por alta dose administrada de AL, e sim por maior chance de injeção intravascular, maior absorção e menor produção de alfa-1 glicoproteína ácida. A ultrassonografia não reduz a incidência de ISAL (WALKER *et al.*, 2018).

3.2.1 Ultrassonografia em bloqueio de neuroeixo

O uso de ultrassonografia reduz a incidência de falhas de bloqueio e permite a redução das doses de anestésicos locais. Além disso, reduz a taxa de complicações neurológicas transitórias e permanentes durante a realização de anestesia de neuroeixo, pois a baixa ossificação das estruturas vertebrais facilita a penetração das ondas de ultrassom. Até os três meses de idade, cone medular, raízes

nervosas e cauda equina são facilmente visualizadas. A partir dessa idade, com a ossificação vertebral, a visualização vai se tornando mais difícil (KIL, 2018).

Para anestesia peridural, a técnica de perda de resistência deve ser realizada para confirmar o correto posicionamento da agulha mesmo com o uso da ultrassonografia. O método deve ser realizado com solução salina preferencialmente à técnica com ar, que promove complicações mais graves. As complicações com ar são compressão medular, pneumoencéfalo e embolismo aéreo venoso. Por outro lado, as complicações com solução salina são diluição do AL e consequente analgesia insuficiente, e dificuldade de diagnosticar punção da dura-máter. Até os 3 meses, a visualização do cateter também é facilitada. Para o bloqueio peridural caudal, a ultrassonografia é mais dependente da experiência do operador e não necessariamente aumenta a taxa de sucesso em comparação ao método convencional, mas deve ser usada para excluir alterações anatômicas não diagnosticadas. Também aumenta a taxa de sucesso na primeira tentativa e diminui o índice de punção vascular (KIL, 2018).

3.3 Complicações

As complicações após anestesia espinal são: falha de bloqueio, raquianestesia total, cefaleia pós-punção subdural (CPPS), complicações neurológicas e o risco de desenvolvimento de tumor epidurmoide lombar. A raquianestesia total manifesta-se, principalmente, por apneia, sem repercussão hemodinâmica. A causa

mais comum é a elevação de membros inferiores acima do nível do coração ou da cabeça após a administração do anestésico. A injeção rápida do AL também pode ser uma causa. Em caso de raquianestesia total, deve-se manter o paciente sob ventilação controlada e aguardar o retorno da ventilação espontânea. Em caso de bradicardia, pode haver comprometimento do débito cardíaco e está indicado o tratamento imediato com adrenalina (SURESH *et al.*, 2008).

A CPPS é uma complicação rara e de difícil diagnóstico em crianças na fase pré-verbal. O tipo de agulha não influencia na incidência de cefaleia em crianças e, portanto, não há como prevenir sua ocorrência. O tratamento também é controverso, uma vez que não há recomendação clara a respeito do uso de cafeína ou do volume de sangue que deve ser usado na realização do tampão sanguíneo (DALENS, 2003).

5. Anestesia regional periférica

Bloqueios periféricos são uma alternativa aos bloqueios de neuroeixo para anestesia combinada à geral e para analgesia pós-operatória. Sua utilização na população pediátrica tem aumentado consideravelmente, principalmente na Europa. Enquanto as anestésias regionais periféricas correspondem a 50% dos bloqueios regionais realizados nos Estados Unidos, na Europa esse número subiu de 38% para 66% nos últimos dez anos (DADURE *et al.*, 2019). Em neonatos, no entanto, os bloqueios periféricos são menos utilizados. De 4377 anestésias regionais realizadas em 261 hospitais

européus, apenas 1,8% foram realizadas em crianças com menos de 1 mês. Desses, as técnicas mais comuns foram as cranio-faciais e o bloqueio do plano transversal abdominal (*TAP block*) (HABRE *et al.*, 2017). Kendigelen *et al.* descreveram a realização de *TAP block* em 34 pacientes neonatais para analgesia de cirurgias abdominais. A analgesia pós-operatória foi analisada pela escala CRIES, que avalia choro, necessidade de administração de oxigênio, sinais vitais, expressão facial e sonolência. Os autores descreveram boa analgesia pós-operatória com *TAP block*, sem incidência de complicações (KENDIGELEN *et al.*, 2017).

5.1 Complicações

Como já mencionado, a taxa de complicações nas anestésias regionais em neonatos é bem pequena. Nos bloqueios periféricos, a maior complicação é injeção intravascular de AL, levando à ISAL. Em se tratando de bloqueios de planos fasciais, como o *TAP block*, pode haver maior absorção sistêmica de AL. Por isso, a concentração deve ser a menor possível. Também deve-se ter em mente o risco de inserção intraperitoneal da agulha, com lesão de vísceras.

6. Analgesia pós-operatória

A analgesia pós-operatória no período neonatal está envolvida em desafios, que estão relacionados à avaliação da dor, à condição fisiológica, à farmacocinética e farmacodinâmica, e ao potencial de toxicidade dos fármacos nesses pacientes. A dor aguda pós-operatória no neonato será dependente do seu es-

tágio de maturação. O estímulo doloroso provocará padrões de resposta de acordo com o estágio de desenvolvimento dos sistemas nervoso central e periférico. A imaturidade do desenvolvimento pode modificar a resposta a fármacos por alterações relacionadas a receptores e neurotransmissores. O neonato apresenta um campo receptor alargado, uma discriminação sensorial menor e uma redução da atividade de vias inibitórias, com consequente maior experiência dolorosa a estímulos. O tratamento da dor no RN pode envolver estratégias farmacológicas e não-farmacológicas. No tratamento da dor aguda pós-operatória se torna importante a adoção das estratégias farmacológicas e a combinação de técnicas regionais e sistêmicas (NAIR; NEIL, 2013).

1.1 Avaliação da dor

A avaliação da dor do neonato é complexa. A subjetividade da apreciação de um paciente que não possui capacidade de verbalização é contornada pela utilização de escalas. Exemplos de ferramentas de avaliação de dor em procedimentos utilizadas em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal são *PIPP*, *N-PASS*, *CRIES*, *COMFORT*, *CHIPS*, *NIPS*, *NFCS*, *DAN* e *EVENDOL* (BELTRAMINI; MILOJEVIC; PATERON, 2017; WITT *et al.*, 2016). A Tabela 3 relaciona algumas características dessas escalas de avaliação.

Tabela 3: Escalas de avaliação de dor pós-operatória em neonatos

Escola	Idade gestacional	Componentes fisiológicos	Componentes comportamentais	Tipo de dor	Ajuste de prematuridade	Escola métrica
PIPP-R (<i>Premature Infant Pain Profile-Revised</i>)	26 semanas-termo	Frequência cardíaca, saturação de oxigênio	Atenção, expressão facial (sobrancelhas, olhos e sulco nasolabial)	Procedimento e pós-operatória	Sim	0-21
CRIS (<i>Crying, Requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness</i>)	32 a 56 semanas	Pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio	Choro, expressão, insônia	Pós-operatória	Não	0-10
NIPS (<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>)	28 a 38 semanas	Padrão respiratório	Expressão facial, choro, braços, pernas e atenção	Procedimento	Não	0-7
COMFORT e COMFORTneo	0 a 3 anos – 24 a 42 semanas (COMFORTneo)	Resposta respiratória, pressão arterial, frequência cardíaca	Atenção, agitação, movimento, tônus muscular, tensão facial	Pós-operatória prolongada (COMFORTneo)	Não	8-40
NFCS (<i>Neonatal Facial Coding System</i>)	25 semanas a termo	nenhum	Alterações da expressão facial	Procedimento	Não	0-10
N-PASS (<i>Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale</i>)	0 a 100 dias	Frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio	Choro ou irritabilidade, comportamento, expressão facial, extremidade ou tônus	Aguda ou prolongada	Sim	Dor 0-10 Sedação 10-0
EDIN (<i>Neonatal Pain and Discomfort Scale</i>)	25 a 36 semanas	Nenhum	Atividade facial, movimento corporal, qualidade do sono, qualidade de contato, consolabilidade	Prolongada	Não	0-15
BPSN (<i>Bernese Pain Scale for Neonates</i>)	27 a 41 semanas	Padrão respiratório, frequência cardíaca, saturação de oxigênio	Atenção, duração do choro, tempo para calma, cor da pele, postura, expressão facial	Procedimento	Não	0-27

Fonte: modificado de MAXWELL; FRAGA; MALAVOLTA, 2019.

1.2 Analgesia sistêmica

Conforme exposto inicialmente, a farmacocinética nos neonatos é diferente em comparação à de crianças maiores e adultos. Em geral, em neonatos, os analgésicos sistêmicos, principalmente os opioides, apresentam meias-vidas mais longas, volumes de distribuição menores e *clearances* menores (PACIFICI, 2014). Isso deve ser considerado com o objetivo de reduzir a possibilidade de complicações associadas à acumulação dos fár-

macos no organismo. A morfina é um exemplo de como funciona o processo. A Tabela 4 mostra dados da farmacocinética da morfina conforme a idade (BRASHER *et al.*, 2014). Os fármacos utilizados em analgesia pós-operatória em neonatos podem ser visualizados na Tabela 5. A associação de paracetamol e morfina pode ser muito útil pois tem efeitos adversos mínimos e reduz as necessidades de morfina para analgesia (WITT *et al.*, 2016).

Tabela 4: Farmacocinética da morfina de acordo com a idade do paciente

	Meia-vida de eliminação (h)	Clearance (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)
Neonatos prematuros	9,0 ± 3,4	2,2 ± 0,7
Neonatos a termo	6,5 ± 2,8	8,1 ± 3,2
Crianças	2,0 ± 1,8	23,6 ± 8,5
Adultos	2,1 ± 0,9	38 ± 5,3

Fonte: modificado de BRASHER *et al.*, 2014.

Tabela 5: – Fármacos em analgesia neonatal

Fármaco	Analgesia	Taxa de infusão ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	Intervalo (h)	Monitorização	Reações
Morfina	25 a 50 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) IV ou IM	-	6	Estado cardiovascular e respiratório. Observar distensão abdominal. Considerar retenção urinária.	Hipotensão arterial em neonatos pré-termo. Dismotilidade gastrointestinal. Retenção urinária.
Fentanil	0,5 a 4,0 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) IV	1,0 a 5,0 (IV)		Estado cardiovascular e respiratório. Observar distensão abdominal. Observar rigidez muscular.	Bradycardia, rigidez torácica. Menor incidência de hipotensão arterial. Dismotilidade gastrointestinal e retenção urinária.
Metadona	50 a 200 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) VO	-		Estado cardiovascular e respiratório. Avaliar resíduo gástrico. Observar distensão abdominal.	
Paracetamol	5-10 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) VO 7,5 - 15 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) IV	-	6-8	Monitorar a temperatura. Avaliar a função hepática.	Hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.

Fonte: BRASHER et al., 2014; RODIEUX et al., 2019; WITT et al., 2016.

6.3 Analgesia regional

Para analgesia pós-operatória, a utilização das técnicas de bloqueios regionais possui evidentes vantagens. Entre elas estão ausência de depressão respiratória, náusea, tolerância e hiperalgesia associada com opioides (BRASHER et al., 2014). Além dos bloqueios de neuroeixo, a maioria das demais modalidades

de anestesia periférica pode também ser utilizada, incluindo anestesia peniana para analgesia pós-circuncisão, os bloqueios íleo-inguinal e íleo-hipogástrico, para analgesia da pele da região inguinal e, como outras possibilidades, os bloqueios de plexos braquial e lombar e de paredes abdominal e torácica. (BELTRAMINI; MILOJEVIC; PATERON, 2017; BRASHER et al., 2014).

A técnica deve empregar concentrações reduzidas de anestésicos locais para evitar bloqueio motor, que traz desconforto e irritação às crianças e retarda a alta da sala de recuperação pós-anestésica. A utilização de massas menores de anestésicos locais é importante também devido às alterações farmacocinéticas decorrentes da idade, que podem

favorecer o surgimento de neuro ou cardiotoxicidade (BRASHER *et al.*, 2014). A Tabela 6 informa as doses máximas de anestésicos locais a serem utilizadas. A associação de adjuvantes como opioides, cetamina e clonidina podem proporcionar a redução da massa de anestésico local utilizada e aumentar o tempo de analgesia (BRASHER *et al.*, 2014).

Tabela 4: Doses máximas de anestésicos para analgesia pós-operatória (BRASHER *et al.*, 2014; JÖHR, 2015; SURESH *et al.*, 2018).

Anestésico Local	Peridural caudal (mg.kg-1)	Peridural lombar ou torácica (mg.kg-1)	Peridural contínua (mg.kg-1.h-1)	Bloqueio de nervo periférico em MMSS (mg.kg-1)	Bloqueio de nervo periférico em MMII (mg.kg-1)	Bloqueio de plano fascial (mg.kg-1)
Levobupivacaína	2,5	1,7	0,25	0,5 a 1,5	-	-
Bupivacaína	2,5	1,7	0,25	0,5 a 1,5	0,5 a 1,5	0,25 a 0,75
Ropivacaína	2	1,7	0,2	0,5 a 1,5	0,5 a 1,5	0,25 a 0,75

Fonte: BRASHER *et al.*, 2014; JÖHR, 2015; SURESH *et al.*, 2018.

7. Considerações finais

A pequena margem para erros durante a administração da anestesia ao neonato exige da equipe atenção ao detalhe e comunicação clara. A necessidade de respostas rápidas demanda vigilância e concentração dedicadas. Os cuidados vinculados à manutenção da homeostase e analgesia pós-operatória são importantes na prevenção dos desfechos tardios indesejáveis, representando o que se reconhece como condução segura da anestesia.

Referências

- ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 55, n. 5, p. 667–686, abr. 2003.
- ALLEGAERT, K. Is Propofol the Perfect Hypnotic Agent for Procedural Sedation in Neonates? *Current Clinical Pharmacology*, v. 4, n. 2, p. 84–86, 2009.
- ALLEGAERT, K.; MIAN, P.; VAN DEN ANKER, J. N. Developmental Pharmacokinetics in Neonates: Maturation Changes and Beyond. *Current Pharmaceutical Design*, v. 23, n. 38, p. 5769–5778, 2017.
- ALLEGAERT, K.; VAN DE VELDE, M.; VAN DEN ANKER, J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatric Anaesthesia*, v. 24, n. 1, p. 30–38, 2014.

- ANDERSON, B. J. Pharmacology in the very young: Anaesthetic implications. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 29, n. 6, p. 261–270, 2012.
- ANDERSON, B. J.; ALLEGAERT, K. The pharmacology of anaesthetics in the neonate. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, v. 24, n. 3, p. 419–431, 2010.
- BARTELINK, I. H. *et al.* Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 45, n. 11, p. 1077–1097, 2006.
- BELTRAMINI, A.; MILOJEVIC, K.; PATERON, D. Pain assessment in newborns, infants, and children. *Pediatric Annals*, v. 46, n. 10, p. e387–e395, 2017.
- BRASHER, C. *et al.* Postoperative pain management in children and infants: An update. *Pediatric Drugs*, v. 16, n. 2, p. 129–140, 2014.
- CHOLLAT, C. *et al.* Efficacy and Safety Aspects of Remifentanyl Sedation for Intubation in Neonates: A Retrospective Study. *Frontiers in Pediatrics*, v. 7, n. November, p. 1–8, 7 nov. 2019.
- DADURE, C. *et al.* Epidemiology of regional anesthesia in children: Lessons learned from the European Multi-Institutional Study APRICOT. *Paediatric Anaesthesia*, v. 29, n. 11, p. 1128–1135, 2019.
- DALENS, B. Some open questions in pediatric regional anesthesia. *Minerva Anestesiologica*, v. 69, n. 5, p. 451–456, 2003.
- HABRE, W. *et al.* Articles Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *The Lancet Respiratory*, v. 2600, n. 17, p. 1–14, 2017.
- IKONOMIDOU, C. Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Science*, v. 283, n. 5398, p. 70–74, 1 jan. 1999.
- JEVTOVIC-TODOROVIC, V. *et al.* Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits. *The Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 3, p. 876–882, 1 fev. 2003.
- JÖHR, M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 32, n. 5, p. 289–297, 2015.
- KENDIGELEN, P. *et al.* Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in neonates and young infants: Retrospective analysis of a case series. *Minerva Anestesiologica*, v. 83, n. 3, p. 282–287, 2017.
- KIL, H. K. Caudal and epidural blocks in infants and small children: Historical perspective and ultrasound-guided approaches. *Korean Journal of Anesthesiology*, v. 71, n. 6, p. 430–439, 2018.
- LAUDER, G. R. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Pediatric Anesthesia*, v. 25, n. 1, p. 52–64, jan. 2015.
- LERMAN, J.; JÖHR, M. Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, v. 19, n. 5, p. 521–534, maio 2009.
- LONG, J. B.; SURESH, S. Neonatal Anesthesia. In: BARASH, P. G. *et al.* (eds.). *Clinical Anesthesia*. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. p. 2926–3033.
- MAXWELL, L. G.; FRAGA, M. V.; MALAVOLTA, C. P. Assessment of Pain in the Newborn: An Update. *Clinics in Perinatology*, v. 46, n. 4, p. 693–707, 2019.
- MCCANN, M. E. *et al.* Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled

- equivalence trial. *The Lancet*, v. 393, n. 10172, p. 664–677, 2019.
- MUELLER, C. M. *et al.* Regional block via continuous caudal infusion as sole anesthetic for inguinal hernia repair in conscious neonates. *Pediatric Surgery International*, v. 33, n. 3, p. 341–345, 2017.
- NAIR, S.; NEIL, M. J. E. PAEDIATRIC PAIN: PHYSIOLOGY , ASSESSMENT AND PHARMACOLOGY. Disponível em: <https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/1857e6e5b8f08e05cb9898840f124b9b-44516a850d4bf3571fef06c92cc8f3dc-289-Paediatric-Pain--Physiology--Assessment-and-Pharmacology.pdf> “Acesso em: jul, 2023”.
- PACIFICI, G. M. Clinical pharmacology of analgesics in infants and the pharmacologic management of pain in neonates. *Medical Express*, v. 1, n. 3, p. 105–115, 2014.
- RODIEUX, F. *et al.* Safety Issues of Pharmacological Acute Pain Treatment in Children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 105, n. 5, p. 1130–1138, 2019.
- RUGGIERO, A. *et al.* Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs in Context*, v. 8, p. 1–9, 2019.
- SURESH, S.; POLANER, D. M.; COTE, C. J.. Regional anesthesia. In: COTE, C. J.; LERMAN, J.; TODRES I. D.. (ed.). *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. 4. ed. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2008. p. 941–987.
- SANDERS, R. D. *et al.* Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *British journal of anaesthesia*, v. 110 Suppl, n. March, p. i53–72, jun. 2013.
- SHAH, P. S.; SHAH, V. S. Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 16 mar. 2011.
- SINNER, B.; BECKE, K.; ENGELHARD, K. General anaesthetics and the developing brain: An overview. *Anaesthesia*, v. 69, n. 9, p. 1009–1022, 2014.
- SQUILLARO, A. *et al.* Managing Procedural Pain in the Neonate Using an Opioid-sparing Approach. *Clinical Therapeutics*, v. 41, n. 9, p. 1701–1713, set. 2019.
- SUN, L. S. *et al.* Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*, v. 315, n. 21, p. 2312–20, 7 jun. 2016.
- SURESH, S. *et al.* The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/ American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 43, n. 2, p. 1, jan. 2018.
- WALKER, B. J. *et al.* Complications in Pediatric Regional Anesthesia: An Analysis of More than 100,000 Blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Anesthesiology*, v. 129, n. 4, p. 721–732, 2018.
- WILDER, R. T. *et al.* Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*, v. 110, n. 4, p. 796–804, abr. 2009.
- WILLIAMS, R. K. *et al.* Cognitive outcome after spinal anesthesia and surgery during infancy. *Anesthesia and analgesia*, v. 119, n. 3, p. 651–60, set. 2014.
- WITT, N. *et al.* A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, v. 4, n. 1, p. 1–10, 12 mar. 2016.
- WOLFE, J. W.; BUTTERWORTH, J. F. Local anesthetic systemic toxicity. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 24, n. 5, p. 561–566, out. 2011.

CAPÍTULO 11**DOR VISCERAL NO RECÉM-NASCIDO**

Karina Nascimento Costa¹ e Geraldo Magela Fernandes^{1,2}

¹Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

²Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal, Brasília, Brasil

1. Introdução

Os mecanismos básicos da percepção da dor no feto e no recém-nascido (RN) são semelhantes aos dos adultos, embora existam algumas diferenças como resultado da imaturidade do desenvolvimento neuroanatômico, neurofisiológico e neuroquímico. A dor pode ser descrita como o processo em que a estimulação de nociceptores periféricos produz resposta conduzida pelas vias da medula espinal às áreas sensoriais do córtex cerebral. Os nociceptores podem ser divididos em mecanorreceptores de alto limiar, que respondem à pressão, e nociceptores polimodais que respondem à irritação química ou ao calor, bem como à pressão. Os axônios mecanorreceptores, fibras A-delta, são grandes e mielinizados, com condução rápida do estímulo doloroso, proporcionando sensação de dor localizada e aguda após a lesão. Os axônios receptores polimodais, fibras C, são pequenos e não mielinizados, com condução relativamente lenta do estímulo, produzindo sensação de dor mal localizada. Os impulsos das fibras A-delta são transmitidos para o córtex somatossensorial e os das fibras C são transmitidos para o córtex límbico. A maioria dos sinais nociceptivos chegam até o córtex cerebral pelos tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico, que fazem conexão com o tálamo. Os neurônios do córtex cerebral se desenvolvem por volta de 20 semanas de gestação. A sinaptogênese das conexões talamocorticais é estabelecida entre 20 e 24 sema-

nas de gestação. A mielinização das vias de dor da medula espinhal e do tronco cerebral é completada durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação. O desenvolvimento geral e a mielinização das vias da dor ocorrem simultaneamente com a maturação cortical fetal, arborização dendrítica e sinaptogênese das fibras talamocorticais. A natureza complexa da resposta à dor é modificada por dezenas de neurotransmissores do sistema nervoso. O neuropeptídeo substância P, que é considerado o neurotransmissor nociceptivo aferente primário, aparece no corno dorsal da medula espinhal no início da gestação. A liberação desse neurotransmissor ativa os interneurônios do corno dorsal e, portanto, as vias ascendentes. A inibição da resposta da dor ocorre através dos tratos corticoespinhal descendente, rafe espinhal e reticulospinal descendente, sendo essa inibição mediada pela liberação de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e norepinefrina, que agem inibindo neurotransmissores excitatórios (ADES; MYERS, 2011).

2. Mecanismo neurofisiológico da dor visceral

A dor visceral é uma desordem gastrointestinal multifatorial que pode estar relacionada a alterações na mobilidade e sensibilidade do intestino. Acredita-se que fatores ambientais e até mesmo psicossomáticos também podem desencadear o quadro algíco (TSANG *et al.*, 2012). A hiperalgesia visceral ocorre devido ao aumento da sensação dolorosa em resposta ao estímulo sensorial gastrointestinal. O mecanismo da dor visceral é pouco compreendido quando com-

parado com a dor somática. Contribui para esse fato a dor visceral ser composta por múltiplos fatores, como dimorfismo, estresse psicológico, característica genética e natureza da doença predisposta. A hipersensibilidade visceral pode ocorrer devido à: i) sensibilização dos aferentes sensoriais primários que inervam as vísceras, ii) hiperexcitabilidade dos neurônios ascendentes da coluna vertebral (sensibilização central) ao receberem estímulo sináptico das vísceras e iii) desregulação das vias descendentes que modulam a transmissão nociceptiva espinhal (SENGUPTA, 2009).

O período neonatal precoce é um momento crítico para o desenvolvimento das vias neurais nociceptivas. Eventos adversos precoces (EAP), tais como separação do RN da mãe ou processo inflamatório intestinal associado à disbiose intestinal, podem ser causa de dor aguda visceral, com sequelas na vida adulta. Uma relação entre EAP e o desenvolvimento de síndrome do intestino irritável (SII) na idade adulta foi descrita na literatura clínica e em modelos animais. Tanto EAP quanto a SII predominam na população feminina e também se caracterizam pela desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Os mecanismos pelos quais EAP induzem hipersensibilidade visceral provavelmente envolvem hormônios ovarianos e sinalização no eixo HHA. EAP preparam o cenário para aumentar a sensibilidade à dor e aumentam a capacidade de resposta do eixo HHA. Hormônios ovarianos, especificamente o estradiol, podem ser importantes moduladores dos efeitos de EAP sobre a percepção visceral da dor e na

ativação do eixo HHA (CHALONER; VAN MEERVELD, 2013).

Com o objetivo de avaliar o efeito de experiências traumáticas no início da vida, foi proposto o modelo animal de separação materna (SM) no período neonatal, o qual procurou estimar os efeitos do estresse no início da vida na sensibilidade visceral. Existe evidência que a SM neste período leva à desregulação do eixo HHA, resultando em alterações a longo prazo na secreção neuroendócrina e neuropeptídica. Uma das substâncias que pode ser afetada pela SM é o fator de crescimento nervoso (NGF), que é um membro da família das neurotrofinas e é essencial para o desenvolvimento e a manutenção de neurônios sensoriais e para a formação de circuitos centrais da dor. Ratos adultos que sofreram SM no período neonatal apresentavam um limiar para dor visceral mais baixo do que no grupo controle e também níveis elevados de expressão na medula espinhal lombossacra e/ou gânglio da raiz dorsal (DRG) do fator de crescimento neuronal (NGF), c-fos, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P e tirosina-quinases A (TrkA) quando comparados aos ratos do grupo controle. Os dados sugeriram que o NGF desencadeia a plasticidade neuronal e desempenha um papel crucial na hipersensibilidade visceral induzida por SM no período neonatal (TSANG *et al.*, 2012).

O fator central de liberação da corticotropina (CRF) tem papel importante nos efeitos do estresse no início da vida e possivelmente contribui também para o desenvolvimento de reatividade anormal do eixo HHA ao estresse na fase

adulto. O CRF também leva à alteração da sensibilidade visceral causada pelo estresse. Smith e colaboradores (2007), em estudo com modelo animal envolvendo ratos submetidos à sucção orogástrica diária por 10 dias a partir do segundo dia pós-natal observaram que esses animais apresentavam hiperalgesia visceral e somática crônica na fase adulta. Alterações na percepção visceral da dor foram evitadas pela administração preventiva do antagonista do receptor CRF1 antalarmina antes de iniciar o período de sucção orogástrica. Para testar a hipótese de que a estimulação nociva no nascimento pode aumentar o risco a longo prazo de desenvolver distúrbios psicossomáticos ou funcionais durante a vida adulta, Anand, Runeson e Jacobson (2004) realizaram um estudo de caso-controle correspondente, usando como controles os irmãos. Utilizando a análise de regressão logística foi observado que a sucção gástrica no nascimento estava associada a distúrbios intestinais funcionais durante a vida adulta (*odds ratio*, 2,99; intervalo de confiança de 95%, 1,32–6,79; $P = 0,009$).

O estresse provocado por EAP também afeta o sistema imunológico das vísceras, levando à subsequente inflamação visceral. Os mastócitos desempenham um papel crítico na inflamação intestinal induzida por estresse, por levar ao rompimento da barreira mucosa e à translocação bacteriana luminal no tecido. O CRF desencadeia a degranulação de mastócitos através da ativação dos receptores CRF1 da célula, levando à liberação de serotonina (5-HT), NGF, proteases e citocinas pró-inflamatórias no intestino, desencadeando

assim a inflamação. O NGF liberado pelos mastócitos possivelmente aumenta a permeabilidade do tecido e a excitação dos neurônios sensoriais produzindo hipersensibilidade visceral (SENGUPTA, 2009).

O intestino é colonizado por trilhões de microrganismos comensais que constituem uma comunidade microbiana complexa. Esses microrganismos vivem em relações simbióticas e mutualísticas com o hospedeiro e, como tal, a microbiota é essencial para mediar a fisiologia, o metabolismo e a resposta imune do hospedeiro. A imunidade inata fornece a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores e confere proteção ao desencadear respostas inflamatórias e antimicrobianas. As células de Paneth, que produzem peptídeos antimicrobianos entéricos, são importantes participantes na imunidade inata do intestino delgado. Em estudo que envolveu camundongos foi observado que a separação materna no período neonatal levou à defeito nas células de Paneth e à disbiose intestinal com expansão intestinal da *E. coli*. Foi observado também que esses animais apresentavam hipersensibilidade visceral. Esses achados fornecem evidências de que as células de Paneth e a disbiose intestinal estão envolvidas na sensibilidade visceral (RIBA *et al.*, 2017).

Estudos mostram que dores persistentes não adequadamente tratadas no período neonatal podem alterar a sensibilidade funcional para dor crônica na vida adulta. Kannapali e colaboradores (2017), em um estudo com modelo animal, observaram que a inflamação da bexiga no período neonatal leva à per-

da do tônus inibitório mediado pelo ácido gama-aminobutírico na medula espinhal, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e hipersensibilidade neuronal crônica na vida adulta. Bebês com hidronefrose unilateral (HU) diagnosticada no pré-natal tem o limiar do reflexo da pele abdominal (RPA) significativamente reduzido no lado afetado antes da cirurgia. Em estudo que incluiu 30 pacientes com HU e 77 crianças saudáveis, foi observado que no grupo da HU 21 pacientes (70%) apresentavam um limiar RPA significativamente menor do lado da hidronefrose quando comparado com o lado contralateral do abdome. Esses resultados mostraram que bebês com HU diagnosticada no pré-natal apresentaram sensibilidade abdominal aumentada em comparação aos bebês controle. A redução do limiar de RPA permaneceu após a cirurgia de correção da HU, refletindo os efeitos a longo prazo da cirurgia neonatal e da hospitalização em terapia intensiva. Assim, crianças que sofreram dores e traumas precoces podem apresentar distúrbios sensoriais prolongados e a percepção alterada da dor (ANDREWS *et al.*, 2002).

A cólica infantil (CI) é uma manifestação dolorosa que acomete entre 10 e 30% dos lactentes desde a primeira semana de vida, porém com maior intensidade entre a 3^a/4^a e a 12^a. É caracterizada clinicamente por choro intenso e inconsolável por mais de 3 horas por dia, durante 3 dias, na última semana de vida em andamento. Sua etiopatogenia ainda é mal esclarecida, mas parece estar associada a um complexo associado à imaturidade do sistema nociceptivo do trato gastrointestinal, à disbiose intestinal

que existe em alguns grupos de lactentes, com proliferação de bactérias produtoras de gases intestinais que levam à distensão intestinal e consequente potencial algógeno, e a um potencial mecanismo inflamatório da parede intestinal provocado pela proliferação de bactérias patogênicas associadas à disbiose e que desencadeia o estímulo doloroso (ZEEVENHOOVEN *et al.*, 2017; RHOADS *et al.*, 2018; ZEEVENHOOVEN *et al.*, 2018).

3. Diagnóstico

Existem poucos relatos na literatura médica sobre o diagnóstico e o tratamento da dor visceral em recém-nascidos (RNs). É desafiador identificar os sintomas e distingui-los de outras comorbidades comuns dos neonatos. Este fato em si justifica a dificuldade de se encontrar diagnósticos e tratamentos bem estabelecidos. Nos RNs a dor visceral tem sido descrita como uma variação de dor neuropática que se manifesta clinicamente com irritabilidade, intolerância alimentar, baixo ganho de peso e hipertonicidade. Estes sintomas muitas vezes são confundidos com quadros neurológicos e gastrointestinais e o diagnóstico de dor visceral costuma ser negligenciado (ASARO; ROBINSON; LEVY, 2017).

Pacientes com sequelas neurológicas graves (ex: hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, mielomeningocele, etc.), refluxo gastroesofágico, baixo ganho ponderal devido à má mobilidade intestinal e pacientes constipados podem manifestar a dor visceral por espasticidade, apneia, choro inconsolável, hipertonia, taquicardia, fazendo “careta”, rigidez e arqueamen-

to das costas. Uma investigação clínica completa deve ser realizada nesses RNs e caso nenhuma comorbidade aguda seja identificada, o diagnóstico de dor visceral deve ser considerado e o paciente devidamente tratado (ASARO; ROBINSON; LEVY, 2017). A ausência de verbalização é um dos grandes desafios no manejo da dor visceral no RN. Dessa forma, ela é pouco tratada ou em muitas ocasiões não tratada (ALLEGAERT; VAN DEN ANKER, 2016). A avaliação da dor é baseada em escalas de dor multimodais validadas para recém-nascidos, mas subjetivas como a COMFORTNeo (ANEJA, 2005).

A CI é a expressão clínica mais frequente de dor visceral. A mãe ou cuidadora relata choro súbito, intenso e inconsolável, sem fator causal aparente em um lactente previamente saudável e sem doença aguda associada. Seu diagnóstico mais preciso é feito a partir do preenchimento do questionário *Registro de Choro de 24 horas* (RC24) e da aplicação de uma avaliação psicométrica denominada *Escala de Cólica Infantil* (ECI), esta última não adaptada culturalmente para o português (BARR *et al.*, 1988; DÖNMEZ; TEMEL; KOÇ, 2022; ZEEVENHOOVEN *et al.*, 2018). Na prática clínica, pela dificuldade do preenchimento do RC24 e da ECI, e pelo confundimento do choro com outras patologias agudas infantis, utiliza-se para o diagnóstico da CI os critérios de Roma IV para distúrbios gastrointestinais funcionais, onde a ocorrência de choro intenso e inconsolável em lactente aparentemente saudável por mais de 3 horas por dia, por 3 dias consecutivos na semana, a confirma (ZEEVENHOOVEN *et al.*, 2017).

4. Tratamento

A gabapentina tem sido usada como opção terapêutica no tratamento da dor visceral em RNs com comorbidades neurológicas e gastrointestinais, apesar dos poucos estudos mostrando evidências. A gabapentina é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA) e inibe a dor através dos canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, aliviando a dor neuropática causada pelo estímulo gastrointestinal. Alguns trabalhos sugerem que a dose máxima segura de gabapentina para recém-nascidos é de 40mg/kg/dia, dividida em 3 doses. A dose deve ser titulada em cada caso. A dose inicial descrita variou de 5mg/kg uma vez ao dia a 20mg/kg/dia dividida em 3 tomadas. Os principais efeitos adversos observados com a gabapentina foram sonolência excessiva, nistagmo, bradicardia, intolerância gastrointestinal, vômitos, ataxia e agitação (ASARO; ROBINSON; LEVY, 2017). Estudos em modelos animais tem mostrado benefícios do uso de eletroacupuntura. Estes estudos investigaram o efeito da acupuntura no efeito do hormônio liberador de corticotropina no cólon, medula espinhal e hipotálamos em modelos animais (ratos) com dor visceral. Os resultados foram animadores, mas ainda não existem pesquisas em RNs descritas na literatura (LIU *et al.*, 2015).

A CI gera grande desconforto tanto para o lactente quanto para a sua família. O manejo terapêutico é repleto de inconsistências e os desfechos são imprevisíveis. Decerto, incluem a restrição

da ingestão de alguns alimentos pelas mães que amamentam, particularmente aqueles que possuem conteúdo elevados de oligossacarídeos fermentáveis por bactérias patogênicas e certas partículas proteicas heterólogas, embora os resultados clínicos sejam cientificamente duvidosos. O uso de probióticos e prébióticos, prática muito difundida, e o uso de anti-inflamatórios também carecem de evidências científicas que justifiquem seus usos clínicos (ZEEVENHOOVEN *et al.*, 2018).

5. Considerações finais

Existe um grande paradigma em relação ao tratamento medicamentoso da dor neonatal devido aos efeitos colaterais destes fármacos no recém-nascido. Deve-se levar em consideração as opções não farmacológicas, o tratamento farmacológico, ou ambos. Alguns pesquisadores como Brzenski e Greenberg (2015) e Behm e Kearns (2001) sugerem novas pesquisas em relação às doses adequadas dos principais analgésicos utilizados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Segundo eles, comitês de ética e outras partes interessadas devem elaborar estudos de determinação de doses com o objetivo de melhorar a administração adequada (isto é, eficaz, sem excesso ou subexposição) de analgésicos em neonatos. Os achados experimentais de neuroapoptose em animais que utilizaram analgésicos têm levado a reconsiderar o uso de medicamentos como paracetamol, remifentanil e propofol, bem como as suas respectivas doses.

Referências

- ADES, A. M.; MYERS, M. Developmental Aspects of Pain. In: POLIN, R. A.; FOX, W. W.; ABMAN, S. H. (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. 4. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.
- ALLEGAERT, K.; VAN DEN ANKER, J. N. Neonatal pain management: still in search for the Holy Grail. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 54, n. 7, p. 514–523, jul. 2016.
- ANAND, K. J. S.; RUNESON, B.; JACOBSON, B. Gastric suction at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. *The Journal of Pediatrics*, v. 144, n. 4, p. 449–454, abr. 2004.
- ANDREWS, A. K. *et al.* Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *Pain*, v. 100, n. 1, p. 35–46, nov. 2002.
- ANEJA, R. The COMFORT Behavior Scale: Are you comfortable? *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 6, n. 1, p. 91–92, jan. 2005.
- ASARO, J.; ROBINSON, C. A.; LEVY, P. T. Visceral Hyperalgesia: When to Consider Gabapentin Use in Neonates—Case Study and Review. *Child Neurology Open*, v. 4, p. 2329048X1769312, jan. 2017.
- BARR, R.G. *et al.* Parental diary of infant cry and fuss behaviour. *Archives of Disease in Childhood*, v. 63, p. 380–387, 1988.
- BEHM, M. O.; KEARNS, G. L. Treatment of Pain With Gabapentin in a Neonate. *Pediatrics*, v. 108, n. 2, p. 482–484, 1 ago. 2001.
- BRZENSKI, A.; GREENBERG, M. Use of Gabapentin as an Adjunct Agent in the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Case Report. *International Journal of Medical and Pharmaceutical Case Reports*, v. 3, n. 4, p. 84–88, 10 jan. 2015.
- CHALONER, A.; GREENWOOD-VAN MEERVELD, B. Early Life Adversity as a Risk Factor for Visceral Pain in Later Life: Importance of Sex Differences. *Frontiers in Neuroscience*, v. 7, p. 1–8, fev. 2013.
- DÖNMEZ, R. Ö.; TEMEL, A. B.; KOÇ, F. Predictive validity and cut-off point of the Turkish version of the Infant Colic Scale in the diagnosis of colic. *Jornal de Pediatria*, v. 99, n. 2, p. 133–138, ago. 2022.
- KANNAMPALLI, P. *et al.* Neonatal bladder inflammation induces long-term visceral pain and altered responses of spinal neurons in adult rats. *Neuroscience*, v. 346, p. 349–364, mar. 2017.
- LIU, H.-R. *et al.* Effects of electroacupuncture on corticotropin-releasing hormone in rats with chronic visceral hypersensitivity. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 23, p. 7181–7190, 21 jun. 2015.
- RIBA, A. *et al.* Paneth Cell Defects Induce Microbiota Dysbiosis in Mice and Promote Visceral Hypersensitivity. *Gastroenterology*, v. 153, n. 6, p. 1594–1606.e2, dez. 2017.
- RHOADS, J. M. *et al.* Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *Journal of Pediatrics*, v. 203, p. 55–61, dez. 2018.
- SENGUPTA, J. N. Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism. In: CANNING, B. J.; SPINA, D. (eds.). *Sensory Nerves*. Handbook of Experimental Pharmacology. v. 194. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 31–74.
- SMITH, C. *et al.* Neonatal gastric suctioning results in chronic visceral and somatic hyperalgesia: role of corticotropin releasing factor. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 19, n. 8, p. 692–699, ago. 2007.

TSANG, S. W. *et al.* Nerve growth factor-mediated neuronal plasticity in spinal cord contributes to neonatal maternal separation-induced visceral hypersensitivity in rats. *European Journal of Pain*, v. 16, n. 4, p. 463–472, 2012.

TSANG, S. W. *et al.* Nerve growth factor-mediated neuronal plasticity in spinal cord contributes to neonatal maternal separation-induced visceral hypersensitivity in rats. *European Journal of Pain*, v. 16, n. 4, p. 463–472, abr. 2012.

ZEEVENHOOVEN, J. *et al.* The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, v. 20, n. 1, p. 1-13, mar. 2017.

ZEEVENHOOVEN, J. *et al.* Infant colic: mechanisms and management. *Nature Review/Gastroenterology e Hepatology*, v. 15, p. 479-496, ago. 2018.

SEÇÃO 4

O MANEJO DA DOR

CAPÍTULO 12

MANEJO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO CIRÚRGICO

Mércia Maria Braga Rocha

Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasil

1. Introdução

Cerca de 15 milhões de crianças prematuras nascem a cada ano no mundo (ALTHABE *et al.*, 2012). Estes prematuros juntamente com os nascidos a termo, doentes por anormalidades congênitas ou eventos adversos intraútero ou periparto, são hospitalizados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) onde são submetidos a vários procedimentos invasivos que frequentemente causam dor (MAXWELL; MALAVOLTA; FRAGA, 2013). Principalmente os bebês nascidos com menos de 32 semanas de gestação são expostos a numerosos procedimentos dolorosos todos os dias, especialmente nas primeiras 2 semanas de vida (CARTER; BRUNKHORST, 2017). Infelizmente, em muitos desses procedimentos, a dor é deixada sem tratamento (CARTER; BRUNKHORST, 2017). Com a variedade de opções e modalidades de tratamento disponíveis, deixar a dor não tratada ou subtratada não são clinicamente defensáveis e pode ser considerado antiético (CARTER; BRUNKHORST, 2017; MANCUSO; BURNS, 2009).

Os recém-nascidos (RNs) apresentam particularidades relativas à dor: nesta população é difícil medir e quantificar a dor não apenas pela incapacidade de verbalizar suas experiências, mas também pela imaturidade do sistema nervoso central (SNC), da rede somatossensorial e do processamento emocional (FITZGERALD, 2015; VALERI; HOLSTI; LINHARES, 2015).

Análises detalhadas da expressão facial nos RNs e lactentes, após estímulos traumáticos aos tecidos, fornecem evidências importantes para quantificar a dor através do sistema de codificação facial neonatal (AHOLA KOHUT; PILLAI RIDDELL, 2009; GRUNAU *et al.*, 1998), presentes mesmo em fetos (REISSLAND; FRANCIS; MASON, 2013) e em RNs com lesões neurológicas (OBERLANDER *et al.*, 2002). Assim, foram construídas escalas de avaliação da dor para melhor abordagem desta população (BUSSOTTI; GUINSBURG; PEDREIRA, 2015).

Os RNs pré-termo (idade gestacional <37 semanas) e os de termo (idade gestacional >37 e < 42 semanas) exibem claramente reflexos nociceptivos, medidos através da retirada do membro inferior (reflexo primitivo de proteção removendo a região afetada) e da atividade muscular dos flexores após estímulos dolorosos com lancetas no calcanhar. Os RNs apresentam reflexo de flexão mais robusto e duradouro, >4s (segundos), após uma única lancetada, e esta magnitude e duração diminuem significativamente com a idade gestacional permanecendo entre 2 e 4s após o estímulo. A duração dos estímulos dolorosos nos adultos é menor comparativamente e retornam à linha de base após 100 a 120ms (CORNELISSEN *et al.*, 2013; FITZGERALD, 2015). Este reflexo no adulto é puramente nociceptivo. Porém, nos RNs, o reflexo de retirada do membro pode ser estimulado de forma indistinguível (estímulos tácteis e luz, dentre outros) da dor. Foi observado que o referido reflexo, pode ser ativado nos neonatos (29% dos pré-termos)

por sensações tácteis inócuas. Nos RNs de termo, as respostas de reflexos motores à estimulação táctil também estão presentes, embora 40% menos significativas que os estímulos nociceptivos (FITZGERALD, 2015; SANDRINI *et al.*, 2005). A distinção entre estímulo táctil e nocivo emerge apenas entre 35 e 37 semanas de gestação no cérebro humano (FABRIZI *et al.*, 2011; FITZGERALD, 2015). Quanto à propagação da resposta à dor, esta é muito maior em RNs, de tal modo que a resposta reflexa contralateral ao estímulo nociceptivo é tão grande quanto à ipsilateral, diferente dos adultos em que é puramente ipsilateral (FITZGERALD, 2015; SANDRINI *et al.*, 2005).

Nos lactentes, o estímulo repetido inócuo aumenta significativamente a magnitude do reflexo e derruba o limiar de dor, caracterizando uma sensibilização (CORNELISSEN *et al.*, 2013; FITZGERALD, 2015). O que só ocorre no adulto após repetitivos estímulos das fibras C ou estímulos nocivos, estando associado a taxas de aumento da dor (FITZGERALD, 2015). Alterações hemodinâmicas com aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca estão presentes nos estímulos nociceptivos em prematuros e se intensificam com o aumento da idade gestacional ao nascimento (FITZGERALD, 2015).

Os RNs necessitam de cuidados específicos tanto no pré quanto no pós-operatório. As UTIN devem ser ambientes silenciosos e harmoniosos, com luminosidade reduzida. A manipulação dos pacientes precisa ser criteriosa com manipulações tácteis e procedimentos dolorosos reduzidos, na medida

do possível. Como já foi dito anteriormente, a sensação dolorosa no recém-nascido (RN) é mais prolongada, mais intensa, e menos localizada que nos adultos. Sendo os estímulos somatossensoriais indistinguíveis da dor, principalmente nos prematuros, a individualização acústica e luminosa dos leitos é fundamental. No manejo da dor cirúrgica dos RNs são apresentados o manejo não farmacológico e o manejo farmacológico.

2. Manejo não farmacológico da dor no RN cirúrgico

Inicialmente, é necessário o reconhecimento da dor dos RNs e para isso existe uma diversidade de escalas como: CHIPS (*children's and infants' post-operative pain scale*); COMFORT (*alertness, calmness/agitation, respirations, physical movement, heart rate, blood pressure, muscle tone, and facial tension*); CRIES (*cry, requirement for more oxygen, increased vital signs, expression, and sleeplessness*);

FLACC (*face, legs, activity, cry, and consolability*); FLACCr (*revised*), MAPS (*multidimensional assessment of pain scale*); N-PASS (*neonatal pain, agitation, and sedation scale*); NIPS (*neonatal infant pain scale*); PIPP (*premature infant pain profile*); e VAS (*visual analog scale*).

Não há evidência suficiente para recomendar apenas uma escala de dor em detrimento de outra, já que todas as escalas são válidas para a mensuração da dor (CARTER; BRUNKHORST, 2017; CARTER; JONES, 2013). É necessária a utilização de escalas validadas para reconhecimento da dor que sejam adaptadas aos aspectos culturais locais, experiência do avaliador e a ansiedade dos parentes. A tabela abaixo, representa a escala adaptada por autores brasileiros (BUSSOTTI; GUINSBURG; PEDREIRA, 2015).

Tabela 1: Adaptação cultural para o português do Brasil da escala de avaliação de dor *face, legs, activity, cry, consolability revised* (FLACCr)

Categorias	Pontuação		
	0	1	2
F Face	Sem expressão particular ou sorriso	Presença ocasional de careta ou sobrancelhas salientes, introspecção, desinteresse. Parece triste ou preocupado.	Sobrancelhas esporadicamente ou constantemente salientes, mandíbulas cerradas, queixo trêmulo. Face aparentando estresse: expressão assustada ou de pânico.
P Pernas	Posição normal ou relaxada	Desconforto, inquietação, tensão, tremores ocasionais.	Chutes ou pernas soltas. Aumento considerável da espasticidade, tremores constantes ou sacudidelas.

A Atividade	Em silêncio, posição normal, movimentando-se facilmente	Contorcendo-se, movimentando o corpo para frente e para trás, tensão. Moderadamente agitado (por exemplo, movimento da cabeça para a frente e para trás, comportamento agressivo); respiração rápida, superficial, suspiros intermitentes.	Corpo arqueado, rígido ou trêmulo. Agitação intensa, cabeça chacoalhando (não vigorosamente), tremores, respiração presa em <i>gasping</i> ou inspiração profunda, intensificação da respiração rápida e superficial.
C Choro	Sem choro (acordado ou dormindo)	Gemidos ou lamúrias, reclamações ocasionais. Impulsos verbais ou grunhidos ocasionais.	Choro regular, gritos ou soluços, reclamações frequentes. Repetidos impulsos verbais, grunhidos constantes.
C Consolabilidade	Contente, relaxado	Tranquilizado por toques ocasionais, abraços ou conversa e distração.	Difícil de consolar ou confortar. Rejeita o cuidador, resiste ao cuidado ou às medidas de conforto.

Orientações para aplicação da escala

1. Cada uma das cinco categorias (F) Face; (P) Pernas; (A) Atividade; (C) Choro; (C) Consolabilidade é pontuada de 0-2, resultando num escore total entre zero e dez.

2. Pacientes acordados: observe por pelo menos 1-2 minutos. Observe pernas e corpo descobertos. Reposicione o paciente ou observe a atividade, avalie tonicidade e tensão corporal. Inicie intervenções de consolo, se necessário.

3. Pacientes dormindo: Observe por pelo menos 2 minutos ou mais. Observe corpo e pernas descobertos. Se possível, reposicione o paciente, toque o corpo e avalie tonicidade e tensão.

4. A FLACC revisada pode ser utilizada para todas as crianças não verbais.

As descrições adicionais (em negrito) são descritores validados com crianças com dificuldades cognitivas.

A enfermeira pode revisar com os pais os descritores dentro de cada categoria.

Pergunte a eles se há comportamentos adicionais que melhor indiquem a dor em seus filhos.

Adicione esses comportamentos na categoria apropriada da escala.

Fonte: © 2002, The Regents of the University of Michigan. All Rights Reserved
09-09-2009

Bussotti, E. A.; Guinsburg, R.; Pedreira, M. L. G. Traduzido para a língua portuguesa.
Brasil – São Paulo, junho de 2013.

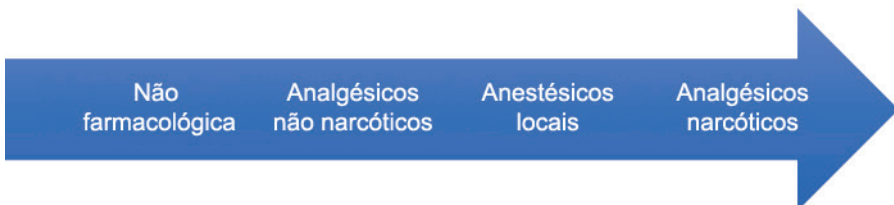
Para dor leve e moderada, métodos não farmacológicos de controle da dor são intervenções seguras e importantes nas UTIN. As opções não farmacológicas incluem panos, cuidados canguru (pele com pele), sucção não nutritiva, amamentação e massagem. A sucção não nutritiva, com ou sem a adição de sacarose, pode melhorar os escores de dor e diminuir o tempo de choro após episódios agudos de dor leve, como calcanhares, inserção de tubo gástrico oral ou triagem de ROP (retinopatia da prematuridade). Esse efeito é alcançado aumentando a liberação de endorfinas endógenas (CARTER; BRUNKHORST, 2017; HALL, 2012). Além disso, uma redução de estímulos nocivos – toque irritante, luzes brilhantes, ruídos – deve ser praticada para diminuir a dor e a agitação dos bebês nas UTINs. A análise e padronização de como os procedimentos são realizados, quando são realizados e se são ou não necessários fazem parte do tratamento não farmacológico da dor na UTIN. Parte dos cuidados são imputados aos pais que devem ser estimulados a segurar, tocar, amamentar e falar com o bebê, procedimentos considerados benéficos (CARTER; BRUNKHORST, 2017). Para os RNs terminais os procedimentos devem ser minimizados ou não perseguidos, a menos que tragam conforto

ou proporcionem alívio dos sintomas para os RNs ao morrer (ver Capítulo 15).

3. Manejo farmacológico da dor no RN cirúrgico

Apesar dos esforços crescentes para melhorar o manejo perioperatório da dor nos RNs, um número substancial de crianças ainda sofre de dor. Os motivos são multifatoriais, mas podem refletir diferenças no conhecimento, na infraestrutura, organização e economia em saúde nos diversos centros. No entanto, mesmo em centros com os melhores recursos, o tratamento da dor no pós-operatório pediátrico é variável e subótimo (VITTINGHOFF *et al.*, 2018). A terapia farmacológica em crianças pequenas é baseada principalmente na diferença de sistemas fisiológicos quando comparada a adultos. Nos neonatos, a maioria dos órgãos apresenta imaturidade funcional até cerca de 3 meses de idade, após os quais atingem a maturidade rapidamente. As diferenças fisiológicas e anatômicas dos neonatos e suas implicações na terapia medicamentosa estão representadas na Tabela 2 (KULSHRESTHA, 2014). Várias classes terapêuticas (medicamentosas ou não) são utilizadas sugerindo-se uma hierarquização de sua utilização a seguir.

Figura 1: Classes terapêuticas hierarquizadas



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2: Alterações fisiológicas relacionadas à idade com relevância para terapia medicamentosa .

Sistema fisiológico	Alterações relacionadas à idade	Importância clínica
Compartimento corporal	Maior percentual de água corporal e menor percentual de gordura corporal, aumentando o volume de distribuição de medicamentos solúveis em água	Aumento da duração da ação de medicamentos solúveis em água, em doses menos frequentes
Proteína plasmática de ligação	Menores níveis de Alpha 1 glicoproteína ácida e albumina	Aumento da fração não ligada do medicamento à proteína com potencial toxicidade
Enzimas hepáticas	Imaturidade das enzimas microsossomais e de conjugação até 6 meses de idade	Diminuição do <i>clearance</i> dos medicamentos, sendo necessário aumentar os intervalos entre as doses e diminuir as taxas de infusão
Filtração e excreção renal	Menor taxa de filtração glomerular	Acúmulo de drogas excretadas por via renal, sendo necessário aumentar os intervalos entre as doses e diminuir as taxas de infusão
Taxa metabólica e consumo de oxigênio	Maior taxa metabólica e consume de oxigênio	Aumento da taxa de iniciais e deslocamento dos anestésicos inalatórios, sendo mais comum dessaturação rápida com pausas respiratórias ou apneia
Sistema respiratório	Menor calibre das vias aéreas, maior resistência no trabalho respiratório, menor tônus da musculatura faríngea, menor resposta ventilatória para oxigênio e dióxido de carbono, capacidade funcional residual próxima ao volume de fechamento alveolar	Maior risco de atelectasia ou insuficiência respiratória, maior risco de hipoventilação em resposta a sedativos e opioides

Fonte: KULSHRESTHA, 2014.

3.1 Analgésicos não narcóticos

Essa classe de medicamentos tornou-se muito popular no tratamento da dor pós-operatória em pacientes pediátricos, por apresentarem menos efeitos colaterais com boas propriedades analgésicas e, quando usados em conjunto com opioides, podem resultar em analgesia eficaz com redução dos efeitos colaterais dos opioides. Os analgésicos não narcóticos atuam de forma periférica, reduzindo a síntese de prostaglandinas no local da lesão tecidual, reduzindo os mediadores inflamatórios responsáveis pela dor (KULSHRESTHA, 2014).

3.1.1 Acetaminofeno (paracetamol)

É o analgésico mais comum usado em neonatos e lactentes devido ao seu perfil de segurança favorável e é usado na dor pós-operatória leve a moderada. É frequentemente combinado com opioides para dores pós-operatórias mais graves. A dose habitual é 15-20mg/kg por via oral a cada 4 horas. A dose máxima diária é de 75mg/kg em crianças, 60mg/kg em recém-nascidos a termo e 45mg/kg em prematuros. A via retal pode ser utilizada em neonatos com uma dose única de 30 a 45mg/kg. As formulações intravenosas estão disponíveis e são muito úteis no pós-operatório, quando os medicamentos orais não são recomendados. A principal toxicidade é hepática devido a um metabólito oxidado do acetaminofeno, que geralmente está ligado à glutatona, mas em excesso pode levar à hepatotoxicidade. Os RNs a termo e crianças produzem grandes quantidades de glutatona e, portanto, são protegidos contra sua toxicida-

de (CARTER; BRUNKHORST, 2017; KULSHRESTHA, 2014).

3.1.2 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Verificou-se que a farmacocinética dessa classe de drogas é semelhante à dos adultos, apesar de que nos neonatos a sua segurança não foi estabelecida [3]. A toxicidade usual dos AINEs, observada em adultos, é menos comum em bebês e crianças devido à ausência de comorbidades. O ibuprofeno é o medicamento mais comumente usado por via oral, pois é facilmente disponível na forma de xarope para dores pós-operatórias leves a moderadas, sendo comparável ao paracetamol no efeito analgésico. O cetorolaco é outro AINE potente comumente usado para dor no pós-operatório e pode ser utilizado para reduzir os requerimentos de opioides. A dose recomendada é de 0,25-0,5mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas.

O diclofenaco é um medicamento anti-inflamatório mais potente que o ibuprofeno, mas a incidência de nefrotoxicidade e efeitos colaterais gastrointestinais são maiores. A dose habitual é de 1-1,5mg/kg por via oral, a cada 12 horas. Os efeitos colaterais comuns dos AINEs são nefrotoxicidade, trombocitopenia, precipitação de asma, ulceração gastrointestinal e hepatotoxicidade. As drogas inibidoras da ciclooxigenase 2 podem ser utilizadas na dor pós-operatória, uma vez que apresentam menor incidência de ulcerações gastrointestinais graves ou tendências de sangramento (KULSHRESTHA, 2014). Porém, ainda não há evidências que estabeleçam a segurança dos AINEs nos neonatos.

3.1.3 Dipirona

Devido à literatura apresentar poucos estudos clínicos e farmacológicos que respaldem seu uso, o fármaco não é recomendado nos RNs (GUINSBURG, 1999). Porém, no Brasil, existe grande experiência com a utilização da dipirona em todas as faixas etárias. Ela demonstra a segurança e eficácia analgésica e anti-térmica, inclusive no período neonatal, sem incidência aumentada de efeitos colaterais comprovados (MACHADO; BARBOSA; SILVA, [s.d.]). A dose é de 10 a 15mg/kg a cada seis horas, podendo ser administrada por via oral ou venosa (MACHADO; BARBOSA; SILVA, [s.d.]; SILVA *et al.*, 2007).

3.2 Técnicas anestésicas regionais

As técnicas de anestesia regional tornaram-se populares no controle da dor no pós-operatório pediátrico, pois fornecem excelente analgesia, reduzem as necessidades de medicamentos anestésicos no intraoperatório, garantem recuperação sem dor da anestesia, diminuem a resposta ao estresse e evitam efeitos adversos prejudiciais dos narcóticos. As várias técnicas regionais são geralmente usadas juntamente com a anestesia geral. São elas: anestesia tópica, infiltração local, bloqueios nervosos regionais e analgesia neuroaxial.

3.2.1 Anestesia tópica

Uma série de novas drogas e técnicas anestésicas locais foram desenvolvidas para diminuir ou eliminar a dor quando for necessária a inserção de agulhas para fins diversos. A Mistura Eutética de Anestésicos Locais (EMLA),

bastante utilizada, é a associação de lido-caína e prilocaína que reduz efetivamente a dor da punção venosa, bem como outros procedimentos de punção com agulha em crianças pequenas. A iontoforese, pouco utilizada em nosso meio, é uma técnica que utiliza um campo elétrico para acionar anestésicos locais em sua forma iônica carregada através do estrato córneo. Essa técnica pode fornecer analgesia para níveis mais profundos com menor tempo de início e geralmente é bem tolerada. Outra classe de anestésicos locais são os dispersos em lipossoma. Eles têm sido utilizados para anestesia transcutânea, proporcionando analgesia eficaz com menor tempo de aplicação.

3.2.2 Infiltração Anestésica

A injeção de anestésicos locais é utilizada quando a anestesia tópica não é viável. Pode ser usado para fornecer boa analgesia para procedimentos superficiais como punção venosa, canulações arteriais e muito utilizada para analgesia pós e transoperatória com infiltração no local da incisão (SILVA *et al.*, 2007).

3.3 Analgésicos narcóticos

Os opioides podem ser usados para uma variedade de circunstâncias de tratamento da dor na UTIN, incluindo dores procedurais, dor operatória e pós-operatória, dor crônica ou durante a ventilação. A escolha do agente, dose, via de administração e dosagem contínua vs. intermitente são decisões da equipe médica ao prescrever analgesia opioide. Efeitos colaterais potenciais também devem ser levados em consideração. O fentanil e a morfina, os dois opiáceos

mais comumente prescritos nas UTINs, têm efeitos colaterais semelhantes e outros distintos. Comparado à morfina, o fentanil é mais potente e possui um início de ação mais rápido, mas com meia-vida mais curta. Existe um risco reconhecido de rigidez da parede torácica com o fentanil, o que não é observado com a morfina. A rigidez da parede torácica ocorre tipicamente em 10% dos pacientes e tende a ser observada com doses mais altas em *bolus*. A dosagem de fentanil em *bolus* também pode estar associada a um aumento da incidência de apneia em comparação com infusões contínuas. O fentanil intranasal fornece uma via adicional de administração para neonatos que não possuem acesso venoso estabelecido. Embora a evidência empírica seja limitada, a administração intranasal parece ser um meio eficaz e seguro para fornecer controle paliativo da dor.

A depressão respiratória é um efeito colateral conhecido da morfina, mas menos frequente do que com o fentanil. Não se demonstrou que infusões contínuas de morfina alcancem melhor controle da dor do que a dosagem intermitente na população neonatal. No entanto, quando escolhida para sedação em recém-nascidos ventilados, a morfina é tipicamente prescrita como uma infusão intravenosa contínua. Nos pacientes que recebem infusão contínua de morfina pode haver hiperalgesia e até mioclonia, ambos podem ser tratados com a metadona concomitante com a clonidina (CARTER; BRUNKHORST, 2017).

As várias diferenças na farmacocinética entre neonatos e adultos devem ser lembradas durante a administração

desses medicamentos para evitar toxicidade. Devido ao sistema renal imaturo, a eliminação dos metabólitos ativos da morfina é mais lenta e resulta em acúmulo. Existe um alto risco de desenvolvimento de apneia e respiração periódica entre neonatos e bebês nos primeiros 3 a 6 meses de vida após o recebimento de doses pequenas de opioides. Portanto, a administração de opioides em bebês de 2 a 3 meses de idade deve ser feita com rigoroso monitoramento das funções cardiorrespiratórias. No entanto, prematuros e ex-prematuros podem apresentar depressão respiratória até 5 a 6 meses de idade após a administração de opioides. Os opioides mais recentes, como o fentanil e o sufentanil, também apresentam metabolismo hepático reduzido em neonatos prematuros e a termo. A administração de opioides é considerada segura em crianças com mais de 1 ano de idade e é adequada para dores graves no pós-operatório. A via intravenosa é geralmente preferida, pois proporciona alívio imediato e confiável da dor.

4. Via intravenosa

É a via preferida de analgesia no pós-operatório, pois proporciona alívio imediato da dor, uma vez que a via oral não está disponível no pós-operatório imediato. Muitos opioides podem ser administrados por essa via, como morfina e fentanil (CARTER; BRUNKHORST, 2017).

5. Quetamina

Nos últimos anos, o papel da quetamina como analgésico processual ou como adjuvante nos cuidados operatórios e perioperatórios recebeu

alguma atenção. Tem efeitos ansiolíticos, analgésicos e amnésicos, mas não é usado rotineiramente na UTIN na maior parte da América do Norte. Ela tem sido empregada como pré-medicação para a intubação traqueal, exames oftalmológicos, alterações de curativos na epidermólise bolhosa e em certos contextos que tratam da dor crônica (CARTER; BRUNKHORST, 2017).

6. Gabapentina

Recentemente, a gabapentina demonstrou ser útil em bebês com comprometimento neurológico e náuseas com neuroirritabilidade, dor crônica e suspeita de viscero-hiperalgesia. Foi associado à redução do uso de opioides e sedativos-ansiolíticos e foi benéfico em certos procedimentos dolorosos (por exemplo, alterações de curativos na epidermólise bolhosa) (CARTER; BRUNKHORST, 2017).

7. Considerações finais

Quanto à escolha da analgesia e utilização de opioides em neonatos, deve ser considerada a constante necessidade de intubação orotraqueal no pós-operatório, dando segurança a despeito da maior incidência de depressão respiratória nessa classe de fármacos. Alguns autores sugerem abordar a dor utilizando escalas PIPP (*premature infant pain profile*) e CRIES nos neonatos e nas crianças após 2 meses até 7 anos de idade indicando a escala FLACC, sugerindo na escala CRIES que para pontuações inferiores a 4 devem ser usadas medidas não farmacológicas e acima de 4 medidas farmacológicas (KULSHRESTHA, 2014; VITTINGHOFF *et al.*, 2018).

Referências

- AHOLA KOHUT, S.; PILLAI RIDDELL, R. Does the Neonatal Facial Coding System differentiate between infants experiencing pain-related and non-pain-related distress? *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, v. 10, n. 2, p. 214–220, fev. 2009.
- ALTHABE, F. *et al.* *Born too soon: the global action report on preterm birth*. [s.l.: s.n.] 2012.
- BUSSOTTI, E. A.; GUINSBURG, R.; PEDREIRA, M. L. G. Cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability revised (FLACC_r) scale of pain assessment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 23, n. 4, p. 651–659, ago. 2015.
- CARTER, B. S.; BRUNKHORST, J. Neonatal pain management. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n. 2, p. 111–116, mar. 2017.
- CARTER, B. S.; JONES, P. M. Evidence-based comfort care for neonates towards the end of life. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, v. 18, n. 2, p. 88–92, abr. 2013.
- CIGNACCO, E. *et al.* Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Medical Weekly*, v. 139, n. 15–16, p. 226–232, 18 abr. 2009.
- CORNELISSEN, L. *et al.* Postnatal temporal, spatial and modality tuning of nociceptive cutaneous flexion reflexes in human infants. *PLoS One*, v. 8, n. 10, p. e76470, 2013.
- FABRIZI, L. *et al.* A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current biology: CB*, v. 21, n. 18, p. 1552–1558, 27 set. 2011.
- FITZGERALD, M. What do we really know about newborn infant pain? *Experimental*

- Physiology*, v. 100, n. 12, p. 1451–1457, dez. 2015.
- GRUNAU, R. E. *et al.* Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*, v. 76, n. 3, p. 277–286, jun. 1998.
- GUINSBURG, R. Assessing and treating pain in the newborn. *Jornal De Pediatria*, v. 75, n. 3, p. 149–160, jun. 1999.
- HALL, R. W. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clinics in Perinatology*, v. 39, n. 1, p. 239–254, mar. 2012.
- KULSHRESTHA, A. B. Management of acute postoperative pain in pediatric patients. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, v. 18, n. 1, p. 101–105, 21 mar. 2014.
- MACHADO, M. G.; BARBOSA, R. F.; SILVA, Y. P. Dor em neonatologia. In: MACHADO, M. G., *Dor em pediatria*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, [s.d.]. v. 1p. 105–115.
- MANCUSO, T.; BURNS, J. Ethical concerns in the management of pain in the neonate. *Paediatric Anaesthesia*, v. 19, n. 10, p. 953–957, out. 2009.
- MAXWELL, L. G.; MALAVOLTA, C. P.; FRAGA, M. V. Assessment of pain in the neonate. *Clinics in Perinatology*, v. 40, n. 3, p. 457–469, set. 2013.
- OBERLANDER, T. F. *et al.* Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks' postconceptional age? *Pediatrics*, v. 110, n. 3, p. 570–576, set. 2002.
- REISSLAND, N.; FRANCIS, B.; MASON, J. Can healthy fetuses show facial expressions of “pain” or “distress”? *PLoS One*, v. 8, n. 6, p. e65530, 2013.
- SANDRINI, G. *et al.* The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in Neurobiology*, v. 77, n. 6, p. 353–395, dez. 2005.
- SILVA, Y. P. *et al.* Sedação e analgesia em neonatologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 57, n. 5, p. 575–587, out. 2007.
- VALERI, B. O.; HOLSTI, L.; LINHARES, M. B. M. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, v. 31, n. 4, p. 355–362, abr. 2015.
- VITTINGHOFF, M. *et al.* Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatric Anaesthesia*, v. 28, n. 6, p. 493–506, jun. 2018.

CAPÍTULO 13

DOR NO RECÉM-NASCIDO: O PAPEL PARENTAL NO CUIDADO DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

Zeni Carvalho Lamy¹, Maria de Fátima Junqueira-Marrinho², Maria Beatriz Martins Linhares^{3,4}, Mariana Bueno⁵

¹Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil

²Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

³Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

⁴Laboratório de Pesquisa em Prevenção de Problemas de Desenvolvimento e Comportamento da Criança (LAPREDES), Brasil

⁵The Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá

1. A família na Unidade Neonatal

A internação de um recém-nascido em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) deve envolver necessariamente a participação de seus pais e de outros membros da família. A participação da família no cuidado neonatal tem sido crescentemente reconhecida como essencial para a promoção da saúde, não somente no contexto hospitalar, mas também nos cuidados com a criança após a alta (FRANCK; O'BRIEN, 2019). Envolver gradativamente os pais na assistência ao filho hospitalizado, desde uma participação passiva inicial até uma fase em que se sentem mais seguros e podem atuar ativamente como provedores do cuidado, parece contribuir no processo de vínculo e parentalidade (FRANCK *et al.*, 2012). A participação dos pais na internação está muito relacionada com o suporte que recebem de suas redes de apoio, e a rede de apoio familiar é fundamental. Desta forma a Unidade

Neonatal deve ser acolhedora, não apenas para os pais, mas também para outros membros da família que possam ajudar os pais nesse momento de crise.

Desde 1994, a Organização das Nações Unidas (ONU, 1994) entende família como um grupo de pessoas com o qual se conta, ou seja, aqueles que estão ao seu redor nas mais diversas situações, apoiando e prestando ajuda. Esta abordagem amplia o conceito para além da consanguinidade, apontando para configurações familiares contemporâneas, em toda sua pluralidade. A equipe profissional de saúde deve reconhecer a pluralidade das configurações familiares e, conseqüentemente, encontrar formas específicas de abordagem que reconheçam suas diferenças. Nesta perspectiva, uma família pode ser monoparental (onde há somente o pai ou a mãe e seus filhos), biparental (participação de pai, mãe e filhos), homoparental (quando o casal é formado por um par homoafetivo e filhos) ou reconstituída (casal com filhos de relações anteriores). Para além desse núcleo familiar constituído por pai ou mãe e filhos (família nuclear), a equipe deve, também, buscar identificar a família extensa, na qual estão incluídos avós, primos e tios, que fazem parte da organização do grupo e da constituição de sua identidade familiar (TRAD, 2010). Independentemente do tipo da configuração familiar, sua presença e participação durante a internação de um neonato devem ser respeitadas e asseguradas. Cabe aos profissionais o acolhimento da pluralidade e das necessidades das famílias dos neonatos hospitalizados em UTIN, destacando-se que os filhos podem ser biológicos ou adotados nas di-

versas configurações familiares mencionadas (CARNUT; FAQUIM, 2014; PONCIANO; CARNEIRO, 2003).

Além de assistir ao recém-nascido, a equipe de saúde de uma UTIN deve acompanhar as famílias nesse momento sensível. Quando a internação ocorre logo após o nascimento, os pais e, por conseguinte, a família, encontram-se ansiosos e vivenciam um nascimento diferente daquele inicialmente esperado (PEIXOTO *et al.*, 2012). Ainda que a internação não ocorra imediatamente após o nascimento, ela funciona como uma ruptura no imaginário familiar de um bebê saudável, que veio sendo constituído como sujeito desde antes mesmo da concepção. Nesse sentido, o neonato prematuro ou enfermo não corresponde ao filho sonhado e desejado, causando intensos sentimentos ambivalentes (LEBOVICI, 1987). Os pais podem vivenciar sentimentos de culpa e incapacidade, ambivalência e medo de se vincular a um filho que pode vir a morrer (PEIXOTO *et al.*, 2012). Além disso, o nascimento dos filhos pode ser caracterizado como uma fase no ciclo familiar que modifica as relações, provocando crises e mudanças em sua organização (NARVAZ; KOLLER, 2006). Em função da hospitalização, as mudanças nos padrões relacionais são intensificadas, provocando um desequilíbrio na organização até então estabelecida. Os papéis ocupados por cada membro dentro do grupo familiar são revistos, demandando sua reorganização e reestruturação.

Assim, quando o neonato é admitido em uma UTIN, ele leva consigo toda a história familiar, que deve ser compreendida pelos profissionais em sua

singularidade. Também se torna relevante identificar a rede de suporte social dos pais, ou seja, quem são as pessoas com as quais eles contam no seu cotidiano (CREPALDI *et al.*, 2006).

Em função dos reconhecidos benefícios resultantes da participação da família no acompanhamento de recém-nascidos hospitalizados, no Brasil há diversas leis e normas que regulamentam a permanência e a participação dos pais nos cuidados a seus filhos durante a internação, assim como da família ampliada atuando como rede de apoio. Pode-se destacar o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei nº 8.069 de 13 de julho de 1990, na Redação dada pela Lei nº 13.257 de 2016, que afirma no Artigo 12:

Os estabelecimentos de atendimento à saúde, inclusive as unidades neonatais, de terapia intensiva e de cuidados intermediários, deverão proporcionar condições para a permanência em tempo integral de um dos pais ou responsável, nos casos de internação de criança ou adolescente (BRASIL, 1990).

Adicionalmente, a Portaria nº 930, de 10 de maio de 2012, em seu Art. 3, inciso IV também determina que o estímulo à participação e ao protagonismo dos pais nos cuidados ao recém-nascido faz parte das diretrizes para a atenção integral e humanizada ao recém-nascido grave. No Art. 11 desta mesma portaria, como parte dos requisitos da Humanização, são garantidos os seguintes aspectos: o livre acesso e permanência da mãe e do pai na UTIN 24 horas por dia, visitas programadas dos familiares (irmãos e avós) e informações da evolução dos pacientes aos familiares por parte

da equipe médica (no mínimo uma vez ao dia) Também são direitos dos familiares o acesso ao prontuário do recém-nascido e refeições para o acompanhante (BRASIL, 2012).

Em conjunto, o ECA, a Portaria 930 e o Manual de Atenção ao Recém-Nascido—Método Canguru regulamentam o papel da família, tornando claro para gestores e profissionais, que tratar de um recém-nascido grave necessariamente implica o envolvimento de sua família. Destaca-se então que pai e mãe não são visitas, mas aqueles com os quais a equipe deve compartilhar informações e decisões. Em relação aos cuidados com o filho, os pais devem ser estimulados a participar progressivamente, desde que respeitados o seu desejo e possibilidades (BRASIL, 2017).

Na rotina da UTIN são realizados frequentemente diversos procedimentos invasivos e dolorosos, que, embora fundamentais ao tratamento do recém-nascido, devem ser manejados adequadamente de forma a minimizar ou prevenir a dor. Os profissionais devem sempre orientar os pais sobre os procedimentos realizados, indicando sua necessidade para o cuidado do recém-nascido. Embora na perspectiva da equipe de saúde o procedimento possa parecer algo corriqueiro, é preciso lembrar que, com frequência, todos os eventos na UTIN se apresentam como novos e assustadores para os pais. O ambiente que possibilita garantir a vida de seus filhos é também um ambiente permeado por estímulos adversos e estressantes com ruídos, pessoas em movimento, manipulações frequentes dos neonatos e muitos equipamentos. Cabe destacar

que a participação dos pais na prevenção da dor deve ser estimulada, uma vez que o recém-nascido reconhece aspectos parentais desde a vida intrauterina, tais como voz, cheiro e toque. Nesse sentido, a presença dos pais tem um papel fundamental na organização biocomportamental do neonato, a qual tende a se desestabilizar nos momentos de dor. Todos esses aspectos reforçam a enorme relevância da inclusão dos pais nos cuidados com seus filhos durante a internação. Frente a este quadro, o grande desafio é tornar o ambiente da UTIN acolhedor para os neonatos e para seus pais e familiares, a fim de propiciar a recuperação das crianças e a formação de vínculos afetivos. Neste cenário, o manejo da dor aparece como um importante aspecto que afeta diretamente o bebê e sua família, tanto no que diz respeito à relação com a equipe como também à presença e participação dos pais.

2. Percepção dos pais sobre a dor dos filhos recém-nascidos internados em Unidade Neonatal

Os pais podem desempenhar um importante papel no reconhecimento da dor de seus filhos e na reivindicação de cuidados, especialmente considerando que os neonatos são crianças não-verbais e a mensuração da dor é um desafio para as equipes de saúde. O choro, que também pode indicar raiva, desconforto e fome, é uma das formas de linguagem mais reconhecidas pelos pais para a expressão de dor neonatal (ZHI *et al.*, 2018). No entanto são várias as formas de comunicação pelas quais recém-nascidos podem se expressar e pais, mães e cuidadores podem utilizá-las, tanto para

identificação de dor, quanto de necessidades fisiológicas, fome e sono, inclusive em ambiente hospitalar (CARMONA *et al.*, 2014). Os recém-nascidos pré-termo também emitem sinais não verbais de comunicação, tais como movimentos corporais, expressão facial e, quando não intubados, até choro com emissão de murmúrios vocais (ZHI *et al.*, 2018).

Em pesquisa que entrevistou pais de recém-nascidos pré-termo internados em Unidade Neonatal, Roma *et al.* (2020) relataram que a percepção dos pais vai além das mensagens corporais emitidas pelos recém-nascidos, com o prolongamento da internação, passaram a perceber, também, as alterações fisiológicas como expressão de dor. Essa percepção sofreu influência de alguns fatores. As mulheres primíparas tiveram mais dificuldade para reconhecer a dor do que as que já tinham outros filhos. O tempo de internação, nesta pesquisa, pareceu levar a uma certa habituação fazendo com que a dor fosse menos reconhecida. De acordo com Mendes *et al.* (2013), pais ainda que percebam a dor, podem buscar na negação, uma forma possível de lidar com a situação. Os autores afirmam que seria insuportável para pais e mães de neonatos aceitarem a dor diária a que seus filhos são sujeitos. O estudo de Roma *et al.* (2020) encontrou, ainda, algumas contradições nas falas de pais em relação à percepção de dor. Enquanto alguns achavam que a prematuridade em si aumenta a sensação de dor, outros consideravam que os recém-nascidos pré-termo sentiam menos dor, o que reproduz um conhecimento que durante muito

tempo foi disseminado entre os próprios profissionais de saúde.

Quanto à atuação diante da dor, embora alguns pais e mães tenham demonstrado comportamento ativo no sentido de resolver ou buscar ajuda, a maioria relatou choro, sentimentos de medo e impotência, e comportamento de fuga, especialmente durante a realização de procedimentos. Pedir ajuda à equipe de enfermagem foi uma estratégia de enfrentamento descrita, especialmente quando se sentiam impotentes. Os que reconheceram que podiam atuar ativamente no ambiente de UTIN, demonstraram desejo de oferecer colo, amamentar, conversar, cantar e segurar a mão do bebê (ROMA *et al.*, 2020). Nesse mesmo estudo, alguns pais e a maioria das mães relataram que na posição canguuru, os recém-nascidos pareciam mais calmos, confortáveis e sentiam menos dor. Esta foi uma estratégia destacada como algo que os pais podiam fazer para minimizar a dor dos filhos. Segundo Lamy *et al.* (2017), embora o papel de cuidadora principal muitas vezes seja da mãe, o pai também mostra envolvimento e atitude ativa durante a internação. No entanto, o ambiente pode inibir a atitude de pais e mães que, dependendo do número de filhos e da idade, podem apresentar diferentes comportamentos; mães de primeiro filho ou mais jovens tendem à passividade diante da dor (CARMONA *et al.*, 2014).

O cuidado dos bebês por parte da equipe de saúde pode despertar nos pais e mães o sentimento de incapacidade em auxiliar o seu próprio filho. As barreiras entre equipe de saúde

e familiares, devem ser quebradas para que pais e mães sejam incluídos no cuidado ao recém-nascido (CARTAXO *et al.*, 2014). O reconhecimento de seu papel durante a internação do filho aumenta a autonomia materna e sua capacidade de cuidar. Durante a internação e nos momentos de dor do bebê, a equipe de saúde deve assumir responsabilidades voltadas para avaliação e apoio à família (CAMPONOGARA *et al.*, 2018). Muitas vezes surge uma relação de dependência mútua entre a equipe de profissionais e os pais, em que os pais necessitam dos conhecimentos dos profissionais e a equipe precisa da presença dos pais para oferecer conforto ao recém-nascido e poder auxiliar na dinâmica do cuidado (LUISADA *et al.*, 2012). Sentimentos, tais como sofrimento, medo, estresse, culpa ou insegurança são comuns aos cuidadores de recém-nascidos admitidos em UTIN e exigem escuta, apoio e assistência por parte da equipe multiprofissional. É fundamental que os pais sejam incentivados e orientados a participarem da recuperação e desenvolvimento de seu filho, haja vista o sentimento de impotência e distanciamento diante da hospitalização (CAMPONOGARA *et al.*, 2018).

3. O papel parental no manejo da dor no contexto da internação em Unidade Neonatal

De forma paradoxal, a UTIN constitui-se em um ambiente de proteção, a fim de assegurar a sobrevivência dos neonatos, ao mesmo tempo em que se constitui em um ambiente altamente estressor com diversos procedimentos dolorosos realizados na rotina de tratamento dessa população vulnerável (KLEIN *et al.*,

2011). Quando os neonatos se apresentam vulneráveis devido às condições adversas de nascimento e à presença de enfermidades na fase neonatal, ocorre uma alteração na configuração dos cuidadores principais dos neonatos envolvendo os profissionais de saúde. A atuação destes últimos se configura como de grande contribuição para assegurar a sobrevivência e a qualidade da saúde e desenvolvimento dos bebês hospitalizados. No entanto, deve-se considerar que os pais (cuidadores principais) continuam a ter um papel central no processo de desenvolvimento da criança e, necessariamente, devem ser incluídos no processo de cuidados do seu bebê durante a hospitalização.

Entre os diferentes cuidados aos bebês, pode-se destacar o alívio de dor durante procedimentos invasivos e dolorosos prescritos na rotina clínica de cuidados intensivos da UTIN. Entre as estratégias não farmacológicas de prevenção ou alívio ao impacto dos estímulos nociceptivos na fase neonatal destacam-se, devido à sua efetividade, o contato pele a pele, o aleitamento materno, a sucção não-nutritiva e a sacarose via oral, e o toque palmar (CIGNACCO *et al.*, 2007; LINHARES; DOCA, 2010). O contato pele a pele e o aleitamento materno envolvem a participação ativa dos pais e são estratégias comprovadamente efetivas e seguras para o manejo da dor em neonatos. Adicionalmente, a implementação de outras estratégias para o manejo da dor, como contenção facilitada, sucção não nutritiva, oferta de solução adocicada, podem contar com o envolvimento dos pais em diferentes níveis.

3.1 O contato pele a pele como estratégia de prevenção de dor em neonatos

Especificamente, o contato pele a pele associa-se ao Método Canguru, que tem sido uma das propostas para alívio de dor. Ele é definido como uma intervenção naturalística que pode envolver a posição canguru, a amamentação e o contato pele a pele (WARNOCK *et al.*, 2009). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2017), o Método Canguru consiste em um tipo de assistência que implica em contato pele a pele precoce entre a mãe ou pai e o recém-nascido de baixo peso, permitindo assim maior participação dos pais no desenvolvimento de seu bebê. O Método Canguru traz diversas vantagens, tais como: o aumento do vínculo mãe-bebê; menor tempo de separação mãe-bebê, evitando longos períodos sem estimulação sensorial; estímulo ao aleitamento materno, favorecendo maior frequência, precocidade e duração; maior competência e confiança dos pais no manuseio do filho de baixo peso, mesmo após a alta hospitalar; melhor controle térmico; menor número de recém-nascidos em unidades de cuidados intermediários, devido à maior rotatividade de leitos; melhor relacionamento da família com a equipe de saúde; diminuição da infecção hospitalar e menor permanência hospitalar (BRASIL, 2017). Portanto, o Método Canguru é uma forma mais humanizada de cuidado neonatal, que promove o vínculo mãe-bebê e a amamentação. Além disso, o contato pele a pele facilita o aumento da frequência do sono tranquilo e previne a dor (JOHNSTON *et al.*, 2014).

O estudo de revisão de literatura de Lotto e Linhares (2018) sobre contato pele a pele e manejo da dor em neonatos prematuros revelou que o contato pele a pele com as mães foi mais efetivo no alívio da dor dos neonatos durante o procedimento de coleta de sangue em comparação com os neonatos que receberam cuidados padrões da UTIN permanecendo na incubadora (CONG *et al.*, 2012; GAO *et al.*, 2015; NIMBALKAR *et al.*, 2013). Verificou-se maior regulação da reatividade fisiológica e comportamental dos bebês do grupo exposto ao contato pele a pele. A posição canguru com duração de 30 minutos obteve melhor resultado em comparação aos outros tempos de 15 ou 80 minutos de duração e, além de reduzir a dor, reduziu também o estresse durante a coleta de sangue medido pelo cortisol salivar dos bebês (CONG *et al.*, 2011).

Assim, a influência materna nos bebês durante o contato pele a pele representa um indicador importante de correção biocomportamental que ajuda no processo de reatividade—regulação dos recém-nascidos diante das experiências de dor e estresse. Além disso, a mãe e o pai quando estão com seu bebê em posição canguru, além do contato pele a pele, também podem oferecer outros tipos de cuidados afetivos como conversar, cantar e acariciar. Essa estratégia mostra-se efetiva e com alto poder de influência positiva para o desenvolvimento dos bebês, na qual os pais podem ser agentes de transformação da realidade representada pelo ambiente de internação. Esta participação ativa contribui para o desenvolvimento do senso de competência parental, que é

um relevante componente da parentalidade. No entanto, é importante considerar algumas variáveis individuais maternas e paternas tais como percepções, sentimentos, crenças e estado de saúde mental quando forem implementadas estratégias de intervenção que envolvam as mães e os pais no cuidado dos seus bebês durante a hospitalização na UTIN.

3.2 A amamentação como estratégia de prevenção de dor em neonatos

A amamentação é considerada como segura e eficaz para o alívio da dor neonatal, especialmente em recém-nascidos a termo (BENOIT *et al.*, 2017). Seus efeitos analgésicos são atribuídos a inúmeros fatores, envolvendo o contato pele a pele, estímulos olfatórios e orais, além da presença de lactose e endorfinas no leite materno (HARRISON *et al.*, 2015). É necessário, entretanto, certificar-se de que o neonato seja capaz de coordenar sucção, respiração e deglutição enquanto suga em seio materno. A amamentação deve ser iniciada cerca de 5 minutos antes do procedimento e prolongar-se durante e após sua realização (BENOIT *et al.*, 2017), sendo que a eficácia analgésica da amamentação está diretamente relacionada à qualidade e manutenção da sucção ao longo de todo o procedimento doloroso. Pode ser implementada durante procedimentos dolorosos isolados e não urgentes, como punção de calcâneo, punção venosa e arterial, e imunização.

Em função da gravidade clínica e da prematuridade, inúmeros recém-nascidos internados em terapia intensiva podem não ser elegíveis para amamentação durante procedimentos dolorosos.

A oferta oral de pequenas doses de leite materno, contudo, não apresenta a mesma efetividade analgésica da amamentação (BENOIT *et al.*, 2017). No entanto, pode ser uma alternativa se implementada associada a estratégias como o contato pele a pele ou a sucção não nutritiva.

A presença materna é, por natureza, obrigatória para o uso da amamentação durante procedimentos dolorosos e, por conseguinte, o livre acesso e a permanência contínua da mãe em UTIN são fundamentais. Informar os pais acerca dos benefícios da amamentação na prevenção e alívio da dor neonatal deve fazer parte das atividades da equipe multiprofissional. Em estudo nacional que envolveu 100 mães e pais de neonatos internados em terapia intensiva, 80% dos participantes desconheciam os efeitos analgésicos da amamentação (BUENO *et al.*, 2018). Contudo, ao serem expostos a vídeo instrucional sobre estratégias de alívio da dor procedural, a intenção de uso ou sugestão de uso da amamentação referida, por pais e mães, foi de 100%. Outras barreiras que podem dificultar a implementação da amamentação como medida analgésica incluem crenças de que o neonato pode se “engasgar” caso seja amamentado durante o procedimento e de que o neonato pode “associar” a amamentação ao estímulo doloroso (HARRISON *et al.*, 2015; TADDIO *et al.*, 2009). As evidências disponíveis, contudo, refutam ambas as crenças. O cuidador deve favorecer o posicionamento seguro, adequado e confortável da mãe e do neonato, bem como sua privacidade. Adicionalmente, deve adaptar a postura e técnica, de modo que possa realizar o procedimento corretamente, enquanto

o recém-nascido é amamentado (CONG *et al.*, 2013). Portanto, de modo similar ao que se observa no contato pele a pele, pode-se considerar que a amamentação contribui para o senso de competência parental, que é um relevante componente da parentalidade.

3.3 Outras estratégias de prevenção de dor em neonatos que podem ter a participação dos pais

A posição canguru e o aleitamento materno devem ser sempre a primeira opção para o alívio da dor. No entanto, quando não podem ser indicados pelas condições clínicas do recém-nascido, é possível utilizar outros recursos que podem contar com a participação efetiva dos pais, incluindo a contenção facilitada, a sucção não-nutritiva e a sacarose ou a glicose por via oral (HARRISON *et al.*, 2017; PILLAI-RIDDELL *et al.*, 2015; STEVENS *et al.*, 2016).

A contenção facilitada consiste no posicionamento do recém-nascido em decúbito lateral e com os membros fletidos. O pescoço do recém-nascido é gentilmente fletido em direção ao tronco e suas mãos são posicionadas próximas a face e boca, enquanto suas pernas são mantidas fletidas próximo ao abdome. Os pais podem realizar a contenção facilitada, enquanto os profissionais de saúde realizam procedimentos potencialmente dolorosos. O estudo de Axelin *et al.* (2009) demonstrou que recém-nascidos pré-termo que receberam a contenção facilitada realizada pelos pais durante punção de calcâneo e aspiração faríngea apresentaram menores escores de dor quando comparados a recém-nascidos

que receberam placebo (água destilada) e até mesmo opioides.

A sucção não-nutritiva pode contribuir para o alívio da dor neonatal e seus efeitos são potencializados quando a sucção é associada a intervenções com uso de leite materno ordenhado, soluções adocicadas, contenção facilitada e contato pele a pele. A sucção deve ser iniciada cerca de 3 minutos antes do procedimento e seus efeitos podem ser observados em recém-nascidos pré-termo e a termo (PILLAI-RIDDELL *et al.*, 2015).

Quando o recém-nascido ainda não pode ser amamentado em função de seu quadro clínico, uma estratégia comprovadamente eficaz é o uso de solução adocicada. Pequenas quantidades de soluções adocicadas como sacarose 24% ou glicose 25% podem ser oferecidas por via oral à recém-nascidos a termo e pré-termo cerca de 2 minutos antes de procedimentos dolorosos e não urgentes, como punção de calcâneo, punção venosa e arterial, injeção intramuscular e subcutânea, e sondagem gástrica (HARRISON *et al.*, 2017, STEVENS *et al.*, 2016).

O efeito analgésico das soluções adocicadas pode ser potencializado pela combinação com a oferta de sucção não nutritiva, contenção facilitada ou contato pele a pele. A oferta de soluções adocicadas deve ser realizada de modo cauteloso, respeitando-se protocolos institucionais. Ainda de acordo com os protocolos e sob supervisão do profissional, os pais podem ser incluídos na realização destas estratégias, uma vez que poderão se sentir mais ativos no processo de cuidados de seu filho. Destaca-se

que a participação dos pais na implementação das estratégias mencionadas acima é possível e desejável. Portanto, é essencial oferecer informação e educação, bem como supervisão e encorajamento para sua participação.

4. Desafios para a inclusão dos pais na prevenção e tratamento da dor do recém-nascido

Favorecer a presença e a participação dos pais no cuidado a seus filhos hospitalizados é um desafio. A despeito de evidências crescentes acerca das vantagens de estratégias como “cuidado centrado na família” e “cuidado familiar integrado” na assistência neonatal, as instituições hospitalares e as unidades de terapia intensiva continuam a ser planejadas para atender às necessidades das equipes e do sistema de saúde e, por outro lado, pouco consideram a inclusão e as necessidades dos pais e famílias no contexto dos serviços de saúde (FRANCK; O’BIEN, 2019).

Embora haja variação na frequência referente ao desejo de participação dos pais na oferta de conforto e alívio da dor de seus filhos, a ampla maioria deles demonstra interesse em se envolver na oferta ou na reivindicação de alívio da dor para seu filho. Estudos demonstram que a despeito de sentirem-se desconfortáveis com alguns procedimentos, mães consideram-se fundamentais e querem prover cuidado e conforto a seus filhos hospitalizados (AXELIN *et al.*, 2010). Em estudo finlandês, os pais descreveram o envolvimento frequente em estratégias de conforto como toque, posicionamento e colo, as quais se configuraram como intervenções que dispen-

savam treinamento específico (PÖLKKI *et al.*, 2018). Observa-se também que na presença dos pais há maior frequência na implementação de estratégias de alívio da dor procedural (CRUZ *et al.*, 2019; JOHNSTON *et al.*, 2011).

Sob a perspectiva dos pais, acompanhar as experiências dolorosas de seus filhos pode ser menos estressante quando recebem informações sobre dor, quando são ativamente envolvidos no cuidado e conforto providos a seus filhos e quando recebem apoio e encorajamento para participarem do manejo da dor de seus filhos (FRANCK *et al.*, 2005; GALE *et al.*, 2004). Estratégias educativas e grupos de apoio são métodos que podem ser utilizados para informar aos pais sobre dor neonatal e estratégias de avaliação e controle. A série de vídeos disponíveis em português *Seja Doce com os Bebês* foi desenvolvida por pesquisadoras, em parceria com familiares, e objetiva informar sobre os efeitos analgésicos da amamentação, do contato pele a pele e das soluções adocicadas (<https://youtu.be/ZGLSNdYtppo>).¹ A cartilha educativa *Comforting your baby in intensive care*, disponível em inglês e espanhol, aborda diversos aspectos da dor neonatal, incluindo instruções para a participação dos pais no manejo da dor (FRANCK *et al.*, 2012).

Barreiras ainda precisam ser transpostas no que se refere ao envolvimento dos pais no manejo da dor neonatal. Algumas destas barreiras envolvem a ausência dos pais (seja por fatores sociais e econômicos, seja por fatores institucionais relacionados à falta de espaço e aco-

modação apropriada), a falta de apoio do profissional de saúde no que se refere à informação e educação, mas também a falta de atenção que os profissionais de saúde dão às dúvidas, questionamentos e solicitações dos familiares. Diante dos benefícios da colaboração entre pais e profissionais de saúde no manejo da dor dos recém-nascidos, cabe aos últimos proverem apoio, informações e oportunidades de participação dos pais no cuidado, sempre que possível (FRANCK *et al.*, 2012; PÖLKKI *et al.*, 2018). Para atingir tais objetivos devem ser consideradas estratégias de sensibilização e capacitação dos cuidadores para que estes possam dar o acolhimento necessário às famílias e se sintam confortáveis e seguros em incluir os pais nos cuidados de seus filhos, particularmente naqueles relacionados à prevenção da dor.

Referências

- AXELIN, A.; LEHTONEN, L.; PELANDER, T.; SALANTERA, S. Mothers' different styles of involvement in preterm infant pain care. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 39, 415–424, 2010.
- AXELIN, A.; SALANTERAE, S.; KITJAVAINEN, J.; LEHTONEN, L. Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clinical Journal of Pain*, 25(2), 138–145, 2009.
- BENOIT, B.; MARTIN-MISENER, R.; LATIMER, M.; CAMPBELL-YEO, M. Breast-feeding analgesia in Infants: an update on the current state of evidence. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 31(2), 145–159, 2017.
- BRASIL. Lei no 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. *Diário*

1 Disponível em: <https://youtu.be/ZGLSNdYtppo> Acesso em: 19, Ago., 2023

- Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 16 jul. 1990.
- BRASIL. Portaria nº 930, de 10 de maio de 2012. Define as diretrizes e objetivos para a organização da atenção integral e humanizada ao RN grave ou potencialmente grave e os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal no âmbito do SUS. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 10 mai. 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Atenção Humanizada ao Recém-Nascido: Método Canguru*. 3 ed. Brasília: MS, 2017.
- BUENO, M.; COSTA, R. N.; CAMARGO, P. P.; COSTA, T.; HARRISON, D. Evaluation of a parent-targeted video in Portuguese to improve pain management practices in neonates. *Journal of Clinical Nursing*, 27(5-6):1153-1159, 2018.
- CAMPONOGARA, S.; PINNO, C.; DIAS G. L.; BONFADA, M. S.; BELMONTE, T. D. J.; LOIOLA, C. N. Feelings paid by parents of children hospitalized in intensive neonatal and pediatric therapy units. *Revista de Enfermagem da UFPI* (online), 7(4):43-7, 2018.
- CARMONA, E. V.; VALE, I. N.; OHARA, C. V. S.; ABRÃO, A. C. F. V. Percepção materna quanto aos filhos recém-nascidos hospitalizados. *Revista Brasileira de Enfermagem* (online), 67(5):788-93, 2014.
- CARNUT, L.; FAQUIM, J. Conceitos de família e a tipologia familiar: aspectos teóricos para o trabalho da equipe de saúde bucal na estratégia de saúde da família. *Journal of Management & Primary Health Care* [Internet]. 2 abr. [citado 1 fev. 2020], 5(1):62-0, 2014.
- CARTAXO, L. S.; TORQUATO, J. A.; AGRA, G.; FERNANDES, M. A.; PLATEL, I. C. S.; FREIRE, M. E. M. Vivência de mães na unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista de Enfermagem da UERJ*, 22(4):551-7, 2014.
- CIGNACCO, E.; HAMERS, J. P. H.; STOFFEL, L.; LINGEN, R. A. V.; GESSLER, P.; MCDUGALL, J.; NELLE, M. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates: a systematic literature review. *European Journal of Pain*, 11, 139-152, 2007.
- CONG, X.; CUSSON, R. M.; WALSH, S.; HUSSAIN, N.; LUDINGTON-HOE, S. M.; ZHANG, D. Effects of skin-to-skin contact on autonomic pain responses in preterm infants. *The Journal of Pain*, 13(7), 636-645, 2012.
- CONG, X.; LUDINGTON-HOE, S. M.; WALSH, S. Randomized crossover trial of Kangaroo Care to reduce biobehavioral pain responses in preterm infants: A pilot study. *Biological Research for Nursing*, 13(2), 204-216, 2011.
- CONG, X.; LUDINGTON-HOE, S.; VAZQUEZ, V.; ZHANG, D.; ZAFFETTI, S. Ergonomic procedure for heel sticks and shots in Kangaroo Care (skin-to-skin) position. *Neonatal Network*, 32(5):353-357, 2013.
- CREPALDI, M. A.; ANDREANI, G.; HAMMES, P. S.; RISTOF, C. D.; ABREU, S. R. A participação do pai nos cuidados da criança, segundo a concepção de mães. *Psicologia em Estudo*, (11) 3: 579-587, 2006.
- CRUZ, D. Procedural pain management in Neonatal Intensive Care Units: towards a model of predictive factors. *International Symposium on Pediatric Pain*, June 16-20, 2019.
- FRANCK, L. S.; ALLEN, A.; COX, S.; WINTER, I. Parents' views about infant pain in neonatal intensive care. *Clinical Journal of Pain*, 21, 133-139, 2005.

- FRANCK, L. S.; OULTON, K.; BRUCE, E. Parental involvement in neonatal pain management: an empirical and conceptual update. *Journal of Nursing Scholarship*, 44(1):45-54, 2012.
- FRANCK, L. S.; O'BRIEN, K. The evolution of family-centered care: from supporting parent-delivered interventions to a model of family integrated care. *Birth Defects Research*, Vol. 111, p. 1044-1059, 2019.
- GAO, H.; XU, G.; GAO, H.; DONG, R.; FU, H.; WANG, D.; ZHANG, H.; ZHANG, H. Effect of repeated Kangaroo Mother Care on repeated procedure pain in preterm infants: A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 52, 1157-1165, 2015.
- GALE, G.; FRANCK, L. S.; KOOLS, S.; LYNCH, M. Parents' perceptions of their infant's pain experience in the NICU. *International Journal of Nursing Studies*, 41, 51-58, 2004.
- HARRISON, D.; BUENO, M.; RESZEL, J. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Research and Reports in Neonatology*, 5:9-16, 2015.
- HARRISON, D.; LAROCQUE, C.; BUENO, M.; STOKES, Y.; TURNER, L.; HUTTON, B.; STEVENS, B. Sweet Solutions to Reduce Procedural Pain in Neonates: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 139(1), 2017.
- JOHNSTON, C.; BARRINGTON, K. J.; TADDIO, A.; CARBAJAL, R.; FILION, F. Pain in Canadian NICUs: Have we improved over the past 12 years? *Clinical Journal of Pain*, 27(3):225-232, 2011.
- JOHNSTON, C.; CAMPBELL-YEO, M.; FERNANDES, A.; INGLIS, D.; STREINER, D.; ZEE, R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.
- KLEIN, V. C.; GASPARD, C. M.; LINHARES, M. B. M. Dor, autorregulação e temperamento em recém-nascidos pré-termo de alto risco. *Psicologia: Reflexão e Crítica*; 24(3), 504-512, 2011.
- LAMY, Z. C.; MORSCH, D.; MARBA, S.; LAMY-FILHO, F. O Método Canguru nos dias atuais. In: PROCIANOY, R.; LEONE, C. (orgs.). *PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 14*. Porto Alegre: Artmed Panamericana; p. 11-41, 2017.
- LEBOVICI, S. *O bebê, a mãe e o psicanalista*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1987.
- LINHARES, M. B. M.; DOCA, F. N. P. Dor em neonatos e crianças: Avaliação e intervenções não farmacológicas. *Temas em Psicologia*, 18(2), 307-325, 2010.
- LOTTO, C. R.; LINHARES, M. B. M. "Skin-to-Skin" contact in pain prevention in preterm infants: Systematic review of literature. *Trends in Psychology*, 26 (4), 1715-1729, 2018.
- LUISADA, V.; FIAMENGI JUNIOR, G. A. O nascimento de um bebê prematuro: relações entre família e equipe de enfermagem. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento* (online); 12(2):66-76, 2012.
- MENDES, L. C.; FONTENELE, F. C.; DODT, R. C. M.; ALMEIDA, L. S. DE; CARDOSO, M. V. L. M. L.; SILVA, C. B. G. da. Pain in the newborn within the neonatal intensive care unit. *Revista de Enfermagem da UFPE* (online), 7(11):6446-54, 2013.
- NARVAZ, M. G.; KOLLER, S. H. Famílias e patriarcado: da prescrição normativa à subversão criativa. *Psicologia & Sociedade*, 18 (1): 49-55, 2006.
- NIMBALKAR, S. M.; CHAUDHARY, N. S.; GADHAVI, K. V.; PHATAK, A. Kangaroo Mother Care in reducing pain in preterm neonates on heel prick. *Indian Journal of Pediatric*, 80(1), 6 -10, 2013.

- ONU, Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento das Nações Unidas. Cairo – Egito, 1994. Disponível em: <http://unfpa.org.br/novo/index.php/biblioteca/cipd> Acesso em: 19, jun, 2023.
- PEIXOTO, E. A.; PEREIRA, N. P. G.; LEITE, N. B.F.; JUNQUEIRA-MARINHO, M. F. Visita de avós em unidade de terapia intensiva neonatal: compreendendo a dinâmica familiar. *Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar*, 15 (2), 17-32, 2012.
- PILLAI-RIDDELL, R. R.; RACINE, N. M.; GENNIS, H. G.; TURCOTTE, K.; UMAN, L. S.; HORTON, R. E.; LISI, D. M. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7).
- PÖLKKI, T.; KORHONEN, A.; LAUKKALA, H. Parents' Use of Nonpharmacologic Methods to Manage Procedural Pain in Infants. *Journal of Obstetrics, Gynecology & Neonatal Nursing*, 47(1):43–51, 2018.
- PONCIANO, E. L. T.; CARNEIRO, T. F. Modelos de família e intervenção terapêutica. *Interações*, VIII (16): 57-80, 2003.
- ROMA, T. M.; LAMY, Z. C.; MARQUES, A. C. G.; GARCIA, J. B. S.; BOSAIPO, D. S.; P., PEREIRA, M. U. L.; MOTTA, E.; LAMY-FILHO, F. Percepção e atitude de pais diante da dor do filho recém-nascido internado em unidade neonatal. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*. No prelo, 2020.
- STEVENS, B.; YAMADA, J.; OHLSSON, A.; HALIBURTON, S.; SHORKEY, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7).
- TADDIO, A.; CHAMBERS, C. T.; HALPERIN, S. A.; IPP, M.; LOCKETT, D.; RIEDER, M. J.; SHAH, V. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clinical Therapeutics*, 31 Suppl 2:S152–S167, 2009.
- TRAD, L. A. B. (org.). *Família Contemporânea e Saúde: significado, práticas e políticas públicas*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010.
- WARNOCK, F. F.; CASTRAL, T. C.; BRANT, R.; SEKILIAN, M.; LEITE, A. M.; OWENS, S. P.; SCOCHI, C. G. S. Maternal Kangaroo Care for neonatal pain relief: A systematic narrative review. *Journal of Pediatric Psychology*, 35(9):975-84, 2009.
- ZHI, R.; ZAMZMI, G.; GOLDFOF, D.; ASHMEADE, T.; SUN, Y. Automatic Infants' Pain Assessment by Dynamic Facial Representation: Effects of Profile View, Gestational Age, Gender, and Race. *Journal of Clinical Medicine* (online);7(7):173-89, 2018.

CAPÍTULO 14

**MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS
DE ALÍVIO DA DOR**

Roberta Costa¹ e Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo²

¹Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

²Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

1. Introdução

A prevenção e o controle da dor devem ocupar lugar de destaque no cuidado prestado dentro das unidades neonatais, durante toda a hospitalização do recém-nascido (BUENO, 2007; MOTTA; CUNHA, 2015; TAMEZ, 2013). O primeiro passo para o manejo da dor neonatal é a identificação correta da presença da dor, para a partir daí utilizar intervenções que minimizam a sua intensidade e duração, auxiliando o recém-nascido a recuperar-se e a reorganizar-se dessa experiência estressante (MOTTA; CUNHA, 2015).

A avaliação e o manejo da dor são de responsabilidade de toda equipe que atua na unidade neonatal (SILVA, G., 2017). Tratar a dor é uma questão ética e um direito de todos os recém-nascidos, que garante um cuidado qualificado e humanizado (KHOZA; TJALE, 2014; TAVARES, 2008). A utilização de métodos de alívio da dor é fundamental para prevenir/evitar possíveis danos físicos e neurológicos desencadeados pela exposição prolongada à dor. O não tratamento adequado da dor em recém-nascidos pode ter consequências a longo prazo, incluindo alterações neurocomportamentais (PERRY *et al.*, 2018).

É essencial o emprego da abordagem preventiva sempre que a dor possa ser prevista, ou seja, é melhor fazer a profilaxia do que esperar que o estímulo doloroso aconteça para poder tratar ou amenizar (MEDEIROS; MADEIRA, 2006). A Política Nacional de Atenção Humanizada ao RN de Baixo Peso – Método Canguru orienta o uso de medidas não farmacológicas para a prevenção da dor neonatal, pois estas promovem um alívio mais efetivo do que o tratamento quando a dor já está estabelecida (BRASIL, 2017).

Recomenda-se atenção especial nos momentos que antecedem a realização de procedimentos sabidamente dolorosos. Comumente, observa-se que, durante esses procedimentos, as luzes são acionadas e o ruído se intensifica, ao mesmo tempo em que os recém-nascidos são manuseados e retirados da condição de conforto e organização, o que potencializa a estimulação dolorosa (JORDÃO *et al.*, 2016).

Assim, o início do tratamento da dor neonatal consiste na prevenção de sintomas, podendo-se adotar medidas ambientais (controle de luminosidade e ruídos), evitar manuseios desnecessários e preparar o recém-nascido para os procedimentos dolorosos, por meio de terapia não farmacológica (BRASIL, 2017; GUINSBURG, 1999). O emprego da terapia não farmacológica é a analgesia mais segura e eficaz para prevenir e aliviar a dor durante os procedimentos relacionados à dor aguda. Além disso, sua eficácia é comprovada e de baixo custo (BRASIL, 2017; PILLAI RIDDELL *et al.*, 2011).

O manejo da dor a partir dos métodos não farmacológicos deve ser sistematizado e padronizado, considerando a individualidade de cada recém-nascido. O reconhecimento de que os recém-nascidos, principalmente os pré-termos, podem sentir dor é de fundamental importância no cuidado. Cabe enfatizar que o manuseio do desconforto e da dor inclui medidas ambientais, comportamentais, além dos métodos não farmacológicos (CORDEIRO; COSTA, 2014). Ademais, uma abordagem multimodal para avaliar a eficácia analgésica é essencial, uma vez que os procedimentos dolorosos provocam respostas variadas (MOULTRIE; SLATER; HARTLEY, 2017).

2. Medidas ambientais e comportamentais

Várias são as medidas comportamentais (não farmacológicas) que podem ser realizadas com o intuito de prevenir a dor na unidade neonatal e para tornar o ambiente mais humanizado e menos estressante para os recém-nascidos e seus familiares (BALDA; GUINSBURG, 2019; BRASIL, 2017; CORDEIRO; COSTA, 2014; CRESCÊNCIO; ZANELATO; LEVENTHAL, 2009; SILVA, Y. P. *et al.*, 2007), como as descritas adiante:

- 1) controlar a incidência de luz sobre o recém-nascido (com a utilização de uma cobertura na incubadora);
- 2) diminuir o nível de ruído na unidade (alarmes e conversas);
- 3) diminuir os estímulos táteis desagradáveis;
- 4) estabelecer cuidados contingentes em resposta aos sinais do neonato;

- 5) racionalizar a manipulação do recém-nascido (preservar períodos livres para o sono e realização dos procedimentos potencialmente dolorosos ou desconfortáveis de maneira conjunta), utilizando protocolos de manipulação mínima;
- 6) estimular o uso de cateteres centrais;
- 7) prevenção das lesões de pele, diminuindo a quantidade de esparadrapos e outras fitas adesivas sobre a pele e removê-las gentilmente quando necessário;
- 8) posicionar de forma adequada o tubo traqueal evitando sua tração ou movimentação;
- 9) otimização da monitoração não invasiva;
- 10) planejar previamente os procedimentos e certificar-se da necessidade real desta ação para torná-los mais efetivos, gerando menos dor;
- 11) realizar os procedimentos em dupla;
- 12) os procedimentos devem ser realizados de preferência pelo profissional mais habilitado da unidade;
- 13) contenção do recém-nascido em ninho – com suporte postural com equilíbrio entre posturas flexoras e extensoras;
- 14) priorizar o contato do recém-nascido com os pais e familiares próximos, estimulando o toque, o contato físico e a posição canguru.

Embora seja difícil eliminar completamente a dor nos neonatos, muito pode ser feito para reduzir sua quantidade e intensidade (CLOHERTY;

EICHENWALD; STARK, 2010). Para isso, é necessário que os profissionais de saúde conheçam as medidas de manejo não farmacológicas e medidas ambientais e comportamentais que podem ser utilizadas, uma vez que o uso de diferentes métodos associados pode potencializar o efeito analgésico (BUENO, 2007). Essas técnicas contribuem para diminuir a carga total dos estímulos da unidade neonatal, diminuir o gasto energético, favorecendo a organização homeostática, além de reduzir a exaustão e múltiplos manuseios que aumentam a resposta à dor (SILVA, G., 2017).

A forma mais efetiva de reduzir a dor no recém-nascido é diminuindo o número de procedimentos realizados, o que pode ser feito a partir da eliminação de procedimentos desnecessários e ao se evitar a repetição de procedimentos após tentativas sem sucesso (AAP, 2006). Uma boa estratégia é iniciar com a redução do número de interrupções do repouso do neonato (MOTTA; CUNHA, 2015). A “hora do soninho” ou horário do silêncio (*quiet-time*) tem sido desenvolvida nas unidades neonatais como uma estratégia que consiste em redução da luminosidade, do ruído, e da manipulação do recém-nascido durante determinados períodos do dia, a fim de proporcionar melhores condições ambientais para o repouso dos neonatos (BRASIL, 2017; SANTOS *et al.*, 2015; XIE; KANG; MILLS, 2009). Apesar de não constituírem cuidados específicos para o controle da dor neonatal, estas medidas favorecem a organização neuropsicomotora e atuam na etapa de modulação da dor, inibindo a liberação de neurotransmissores res-

ponsáveis pela exacerbação do estímulo doloroso inicial (ARAUJO *et al.*, 2015).

3. Medidas não farmacológicas

Medidas não farmacológicas têm sido recomendadas para a prevenção e manejo da dor durante procedimentos relacionados com a dor aguda, de intensidade leve a moderada. Estas medidas possuem eficácia comprovada, apresentam baixo risco para os recém-nascidos, bem como baixo custo operacional para as unidades neonatais (AAP, 2006; CPS, 2016; MORAIS *et al.*, 2016).

Podem ser utilizados métodos como sucção não nutritiva, solução glicosada, aleitamento materno, enrolamento, contenção facilitada, posição canguru, musicoterapia, massagens terapêuticas, entre outras (AAP, 2006; BRASIL, 2017; CPS, 2016; PIMENTA *et al.*, 2011). Tais procedimentos têm sido utilizados para o manejo da dor durante procedimentos dolorosos para facilitar a organização e autorregulação dos recém-nascidos, especialmente para os pré-termos (GASPARDO; LINHARES; MARTINEZ, 2005; GUINSBURG; CUENCA, 2010). A maioria dessas técnicas podem e devem ser realizadas com a participação dos pais (CARTER; BRUNKHORST, 2017). A seguir iremos discorrer um pouco sobre o uso destes diferentes métodos não-farmacológicos de alívio da dor:

A *contenção facilitada* e o *enrolamento* promovem a estabilidade fisiológica e comportamental do recém-nascido, pois estimulam receptores proprioceptivos, táteis e térmicos que minimizam o estresse e a dor neonatal. A associação destes métodos é uma medida eficaz, se-

gura e fácil de ser empregada nas unidades neonatais (AAP, 2006; BRASIL, 2017; CPS, 2016; MOTTA; CUNHA, 2015). A contenção gentil dos membros junto ao tronco, com a flexão das extremidades inferiores e alinhamento na linha mediana dos membros superiores flexionados, posicionando a mão perto da boca, é efetiva na promoção de estabilidade fisiológica e comportamental (MOTTA; CUNHA, 2015). Quando envolvidos em manta ou ninho e contidos durante procedimentos dolorosos, os pré-termos choram por menos tempo, estabilizam o ciclo sono-vigília e apresentam menos alterações de frequência cardíaca (BUENO, 2007; TAMEZ, 2013). A contenção firme, mas que permite certo movimento, envia ao sistema nervoso central um fluxo contínuo de estímulos que podem competir com estímulos dolorosos, modulando a percepção da dor e facilitando a autorregulação em procedimentos dolorosos de menor intensidade (BRASIL, 2017).

A contenção facilitada é uma técnica simples, que pode ser aplicada por todos os profissionais e é uma boa oportunidade para os pais participarem no alívio da dor de seus filhos. Em um estudo realizado na Malásia, onde foram avaliados 42 recém-nascidos que nasceram entre 23 e 36 semanas de gestação, clinicamente estáveis, divididos em dois grupos, sendo um grupo exposto à punção venosa na contenção facilitada e o outro grupo na posição normal de rotina (controle), os resultados mostraram que o escore da escala Perfil de Dor do Prematuro (*Premature Infant Pain Profile*-PPIPP) no grupo de tratamento foi significativamente menor (escore

médio – $6,62 \pm 2,6$) do que no grupo controle (escore médio $8,52 \pm 2,99$ $t = 2,202$, $df 40$, $p < 0,05$). Estes dados mostram que a punção venosa conforme rotina da unidade está situada como dor leve (pontuação PIPP 7-11) e, que a contenção facilitada é eficaz no alívio da dor uma vez que o escore médio desta intervenção ficou classificado na categoria de nenhuma dor (Pontuação PIPP < 6) (LOPEZ *et al.*, 2015). O uso da contenção facilitada em recém-nascidos pré-termo de 25 a 34 semanas de idade gestacional durante cuidados de rotina auxilia na manutenção da estabilidade nos sistemas autonômico e motor e de estados comportamentais (HILL *et al.*, 2005).

Outro método utilizado é a *sucção não nutritiva*, que utiliza o reflexo natural do recém-nascido, sendo uma das medidas mais utilizadas na unidade neonatal, não somente pela analgesia, mas também por promover conforto e bem-estar (MOTA; CUNHA, 2015). A sucção não nutritiva com chupeta ou dedo enluvado inibe a hiperatividade e modula o desconforto do recém-nascido e, consequentemente, diminui a intensidade e a duração da dor aguda em neonatos pré-termo e a termo submetidos a procedimentos dolorosos (SILVA, G., 2017). Seus efeitos estão associados ao aumento na oxigenação, melhora nas funções respiratória e gastrointestinal (durante a oferta de dieta por sonda gástrica), diminuição da frequência cardíaca e do gasto energético (BUENO, 2007; TAMEZ, 2013). Esse recurso terapêutico pode ser aplicado ao recém-nascido durante a realização de alguns procedimentos dolorosos isolados, como punção capilar ou venosa, ou injeção intramus-

cular. Recomenda-se o início da sucção 2 minutos antes da realização do procedimento (BALDA; GUINSBURG, 2019).

Pillai Riddell *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia não farmacológica para dor aguda em recém-nascidos e neonatos, onde foram incluídos 63 estudos. Os autores observaram que o método mais efetivo no alívio da dor em recém-nascidos, principalmente expostos a procedimentos invasivos envolvendo agulhas, são intervenções não-nutritivas relacionadas à sucção. Além disso, estudo prospectivo, randomizado e controlado que comparou a efetividade de duas estratégias de alívio da dor não farmacológicas – sucção não nutritiva e contenção facilitada – com cuidados de rotina em recém-nascidos pré-termo, demonstrou que a sucção não nutritiva e a contenção facilitada reduziram escores de dor na escala PIPP mais efetivamente que os cuidados de rotina durante punção no calcâneo, sendo que a sucção não nutritiva representou uma redução ainda maior da dor (LIAW *et al.*, 2011). O estudo experimental realizado por Antunes e Nascimento (2013), demonstrou que a sucção não nutritiva é efetiva no manejo da dor durante a instalação do CPAP nasal em recém-nascidos pré-termos, pela equipe de enfermagem. Foram incluídos no estudo 20 recém-nascidos pré-termos submetidos a 30 procedimentos, estes divididos em dois grupos dos quais um submetido à sucção não nutritiva e outro não (grupo controle). Notou-se que em 100% dos procedimentos concomitantes à sucção não nutritiva, os recém-nascidos não sentiram dor; 100% dos recém-nas-

cidos demonstraram dor quando não era oferecida a referida sucção.

A *amamentação* é um método recomendado na redução da dor de procedimentos como punções venosas e capilares para coleta de sangue, além de imunizações. Resultados de revisões sistemáticas apoiam a efetividade e a segurança da amamentação como medida analgésica. A Organização Mundial da Saúde reconhece e recomenda a utilização de tal prática em imunizações (WHO, 2016). Para ser efetiva, a amamentação precisa ser iniciada cerca de 5 minutos antes do procedimento doloroso; além disso, o recém-nascido precisa sugar efetivamente antes, durante e após o término do procedimento doloroso, para que sejam obtidos efeitos analgésicos eficazes (MACIEL *et al.*, 2019). Harrison *et al.* (2016) em ensaios clínicos randomizados, observaram a amamentação de recém-nascidos como método que reduz a dor durante procedimentos invasivos, especialmente por oportunizar uma série de estímulos agradáveis ao recém-nascido, como a sucção, o contato pele-a-pele, o calor e o cheiro da mãe. De modo geral, percebe-se a eficácia da amamentação no alívio da dor aguda em recém-nascidos tanto como intervenção, quanto em relação aos aspectos que a congregam (contato pele a pele, sucção, odor e sabor do leite materno) (MOTTA; CUNHA, 2015). Estudo realizado no Brasil, que comparou um grupo de recém-nascidos amamentados ao seio e outro que somente recebeu colo materno durante coleta de sangue concluiu que a amamentação foi efetiva em reduzir a dor em recém-nascidos a termo (LEITE *et al.*, 2009). Entretanto, em recém-nas-

cidos pré-termo a mesma eficácia não foi encontrada. Neonatos entre 30 e 36 semanas de idade gestacional foram randomizados no grupo amamentado ou no grupo que recebeu uma chupeta durante a coleta de sangue em estudo que objetivou avaliar a eficácia da amamentação em reduzir a dor e determinar se as habilidades de amamentação foram alteradas depois deste tratamento. A amamentação não reduziu índices fisiológicos ou comportamentais de resposta à dor durante o procedimento. Contudo, nenhum efeito adverso imediato na habilidade de amamentação dos neonatos foi encontrado quando combinada a amamentação com um procedimento doloroso (HOLSTI; OBERLANDER; BRANT, 2011).

A *posição canguru ou contato pele a pele* funciona como uma intervenção analgésica por meio de estímulos multissensoriais – emocional, tátil, proprioceptivo, vestibular, olfativo, auditivo, visual e térmico (PERRY *et al.*, 2018). Evidências acerca da eficiência do contato pele a pele como método analgésico para a dor procedural em recém-nascidos foram sintetizadas em revisão sistemática, apontando que o contato pele a pele reduz a resposta fisiológica e comportamental à dor, sendo eficaz e seguro como estratégia de redução da dor em procedimentos como punção capilar ou venosa. Esse contato deve ser realizado antes, durante e após o procedimento. O ideal, é que o recém-nascido seja posicionado no contato pele a pele cerca de 10 a 15 minutos antes do procedimento, devendo permanecer assim até sua finalização (JOHNSTON *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2014; MACIEL *et al.*, 2019).

Os autores Johnston *et al.* (2017), em sua metanálise, identificaram alguns dos métodos utilizados para o alívio da dor de forma não farmacológica em recém-nascido, principalmente pré-termo, destacando o contato pele a pele. Os resultados mostram que recém-nascidos expostos a procedimentos invasivos, quando colocados em contato pele a pele com suas mães, tiveram alguns aspectos alterados, tais como: choro reduzido (se comparado com os que não estavam nesse método), frequência cardíaca pouco alterada, saturação de oxigênio e níveis de cortisol sem diferenças significativas.

Estudo que testou a eficácia do contato pele a pele entre mãe e recém-nascidos pré-termo a partir de 30 semanas de idade gestacional durante punção de calcâneo mostrou que o grupo que recebeu contato pele a pele obteve menor escore de dor na escala NFCS (*Neonatal Facial Coding System*) do que o grupo que recebeu apenas cuidados de rotina durante a punção. Estes resultados comprovam que o contato pele a pele pode ser uma opção de intervenção não farmacológica de alívio da dor em pré-termos estáveis (CASTRAL *et al.*, 2008).

Estudos com recém-nascidos a termo e pré-termos mostram que, durante a coleta de sangue por punção capilar e venosa ou durante a circuncisão, soluções adocicadas diminuem o tempo de choro, atenuam a mímica facial de dor e reduzem a resposta fisiológica à dor, se comparadas à água destilada e à própria sucção não nutritiva. O mecanismo de ação da solução oral de sacarose/glicose no controle da dor ainda não está completamente definido, sendo dois mecanismos aparentemente envolvidos:

o primeiro é o fato de a sensação adocicada estimular o paladar e ativar áreas corticais relacionadas ao prazer capazes de promover efeitos fisiológicos e sensoriais, ocorrendo a liberação de opioides endógenos que ocupam receptores próprios (principalmente os receptores μ), modulando a experiência dolorosa. Estes benefícios aumentam quando associados à sucção não nutritiva de uma chupeta ou dedo enluvado; e o segundo está relacionado à ação de opioides endógenos ocupando os nociceptores e modulando a transmissão neuronal do estímulo algíco (MARCATTO; TAVARES; SILVA, Y. P., 2011).

Dentre as soluções pesquisadas, a mais efetiva parece ser a água adicionada de sacarose, seguida pela solução glicosada (BALDA; GUINSBURG, 2019; BUENO *et al.*, 2013; STEVENS *et al.*, 2016). Revisão da base de dados Cochrane que utilizou estudos randomizados e controlados com amostras de recém-nascidos a termo e pré-termos demonstrou que a sacarose é segura e efetiva para a redução da dor relacionada a procedimentos. A dose ótima não pôde ser identificada devido a inconsistências nas dosagens de sacarose utilizadas entre os estudos. A revisão sugere maior investigação sobre administração de doses repetidas e o uso de sacarose em combinação com outras intervenções farmacológicas e não farmacológicas, além de maiores estudos sobre o uso em recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer e instáveis ou sob ventilação mecânica (STEVENS *et al.*, 2013). Outro estudo que contou com a colaboração de 12 centros do *Vermont Oxford Network* com o objetivo de elaborar di-

retrizes de melhores práticas no uso de sacarose para o alívio da dor em neonatos relata não haver evidências sobre limite de doses, porém recomenda o uso da menor quantidade possível que forneça alívio na dor (LEFRAK *et al.*, 2006). Os autores trazem doses-limite conforme a idade gestacional, sendo de 0,5ml para recém-nascidos entre 27 e 31 semanas, 1ml para recém-nascidos entre 32 e 36 semanas e 2ml para recém-nascidos com 37 semanas de idade gestacional ou mais, administrada na porção anterior da língua cerca de 2 minutos antes de pequenos procedimentos (BALDA; GUINSBURG, 2019; BUENO *et al.*, 2013; STEVENS *et al.*, 2016). Estudo randomizado, controlado e duplo-cego realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do interior de São Paulo e que teve por objetivo avaliar a eficácia da administração via oral de sacarose 25% no alívio da dor em prematuros em esquema de doses repetidas de 0,5ml/kg ao longo de vários dias, demonstrou que esse modelo é eficaz para o alívio da dor em recém-nascidos pré-termos e não trouxe efeitos colaterais imediatos para o seu estado de saúde (GASPARDO, 2010).

Estudo de revisão sobre o conhecimento acerca dos mecanismos de ação da analgesia induzida pela sacarose mostra que a duração do efeito em neonatos saudáveis varia de 1 até 45 minutos e indica que a administração de sacarose em pequenas quantidades ao longo do procedimento doloroso pode garantir um efeito analgésico mais duradouro (HARRISON; BEGGS; STEVENS, 2012). O estudo também demonstra que a sacarose é menos efetiva quando

usada por períodos prolongados ou para alívio de dores mais intensas, porém não especifica o tempo de uso considerado prolongado. A sacarose é efetiva quando usada em recém-nascidos acima de 25 semanas de idade gestacional, porém há preocupação em relação a resultados no desenvolvimento de pré-termos menores de 32 semanas de idade corrigida devido a possíveis efeitos deletérios a longo prazo, sugerindo-se o uso criterioso em recém-nascidos nessa faixa etária (LEFRAK *et al.*, 2006). Efeitos adversos relatados envolvem pequenas quedas de saturação durante a administração da sacarose via oral, engasgos, tosse ou vômito. Outros possíveis efeitos incluem alterações metabólicas, como hiperglicemia e enterocolite necrosante. Porém, nem a hiperglicemia nem a enterocolite necrosante foram comprovadas em estudos, sendo efeitos adversos ainda hipotéticos (LEFRAK *et al.*, 2006).

Um estudo realizado na Turquia, onde foram incluídos 120 recém-nascidos, verificou o efeito da chupeta de gaxe com leite ou sacarose durante procedimentos dolorosos, comparando o tempo de choro relacionado à dor. Os resultados apontaram menor oscilação na frequência cardíaca no grupo de sacarose, durante e após o procedimento, menos choro e, conseqüentemente, redução da frequência cardíaca. Comparando as duas substâncias, a sacarose apresentou-se mais eficaz na promoção do alívio da dor (YILMAZ; ARIKAN, 2010). O alívio da dor é potencializado quando há combinação de tratamentos: contato pele a pele e leite ou glicose, sucção não nutritiva e glicose, estímulos multissensoriais e glicose, podendo-

-se considerar que a amamentação, que congrega todos esses elementos, seria uma intervenção aconselhável em procedimentos de dor aguda em recém-nascidos (LEITE; CASTRAL; SCOCHI, 2006). A eficácia da administração de leite materno ordenhado *versus* glicose 25% na resposta à dor em pré-termos tardios durante a punção de calcâneo foi avaliada com o uso da escala PIPP. Os resultados indicaram que o leite materno ordenhado tem menos efeito que a glicose 25% (BUENO *et al.*, 2012). O uso da música e glicose 25% foi testada em ensaio clínico randomizado, sendo que 60% dos recém-nascidos submetidos a procedimentos invasivos apresentaram algum nível de dor, variando de moderada a intensa, os recém-nascidos foram separados em 3 grupos de intervenção GI só música, GII música e glicose 25% e GIII apenas glicose 25%, sendo que os escores de dor (PIPP) e grupos de intervenção não demonstraram significância estatística (CARDOSO; FARIAS; MELO, 2014). Vale ressaltar que outras substâncias começam a ser utilizadas para aliviar a dor em recém-nascidos. O aroma da vanilina e o odor do leite materno foram testados e observou-se através dos parâmetros comportamentais e fisiológicos a diminuição do tempo de choro, a diminuição da frequência cardíaca e estabilização do nível de oxigênio (CAMPBELL-YEO *et al.*, 2017; CHRISTOFFEL *et al.*, 2017).

Outra intervenção não farmacológica relatada é a *hidroterapia*, um recurso empregado no tratamento da dor dos recém-nascidos pré-termo, pois proporciona estabilidade nos sinais vitais desses indivíduos, além de bem-estar e relaxamento. Os recém-nascidos submetidos

a este tratamento apresentaram melhora na dor, na irritabilidade, na frequência cardíaca e respiratória. Porém, os autores também relatam a necessidade de mais estudos acerca do assunto, para comprovação dos reais benefícios dessa terapia (RIBEIRO; XAVIER; OLIVEIRA, 2015).

Por fim, gostaríamos de destacar que medidas não farmacológicas podem ser adotadas de maneira isolada como abordagem única nos casos de dor leve, ou como estratégias adjuvantes nos casos de dor moderada a intensa. Estudos apontam que a combinação de mais de uma medida não farmacológica pode apresentar efeito sinérgico protetor, como ocorre nos casos de utilização de sucção não nutritiva e solução oral de glicose (ARAUJO *et al.*, 2015).

4. Registro das informações

Um ponto importante no cuidado neonatal é o registro da dor, da sua avaliação, das condutas e da sua reavaliação, a fim de auxiliar na organização do processo de trabalho da equipe, bem como para identificar a evolução do processo e a efetividade dos cuidados, sendo um instrumento que oferece visibilidade ao trabalho realizado e protege legalmente os profissionais da equipe neonatal (SILVA, G., 2017).

O objetivo da avaliação da dor é proporcionar a obtenção de dados acurados, a fim de determinar quais ações devem ser adotadas para preveni-la, aliviá-la ou aboli-la e, ao mesmo tempo, avaliar a eficácia dessas ações. O ideal é que a avaliação e o tratamento da dor sejam interdependentes, pois um é praticamente inútil sem o outro. É importante que, uma vez realizada a intervenção,

a dor seja reavaliada de 30 minutos a 1 hora após, certificando-se da efetividade do tratamento (AAP, 2006; ANAND, 2001; BUENO, 2007). É importante ressaltar que estratégias de tratamento da dor, utilizadas sem uma avaliação sistemática, não são eficazes ou adequadas (SILVA, Y. P., *et al.*, 2007).

Destaca-se que somente o registro da presença da dor sem as ações realizadas pelos profissionais de saúde não garante a eficácia no tratamento (COSTA *et al.*, 2017). A documentação e a comunicação da avaliação e do manejo da dor respaldam o profissional em suas ações no cuidado e tratamento do recém-nascido. Tais registros devem subsidiar um plano de cuidado, resultado da avaliação da dor, efetividade das intervenções implementadas e seguimento para garantir resultados positivos de saúde. Sua ausência implica no manejo inadequado da dor (REGISTERED NURSES ASSOCIATION OF ONTARIO, 2013).

5. Educação permanente

Ressalta-se aqui, a importância da educação permanente na qualificação dos profissionais da equipe multiprofissional neonatal na identificação e manejo efetivo da dor (SUDÁRIO; DIAS; SANGLARD, 2011). Sabe-se que as principais barreiras para o manejo adequado da dor incluem a falta de tempo, conhecimento ou a desconfiança em relação aos instrumentos de avaliação, além da falta de consenso entre os profissionais de saúde (PERRY *et al.*, 2018). Estudos demonstram que a formação e a experiência profissional são fatores que influenciam no melhor manejo da dor em unidades neonatais (BOTTEGA *et al.*, 2014;

CHRISTOFFEL *et al.*, 2016; MENDES *et al.*, 2013).

Existe ampla evidência científica comprovando as benesses do uso de diferentes métodos não farmacológicos para o alívio da dor no recém-nascido, sendo fundamental que os profissionais que atuam em unidades neonatais, conheçam esses métodos para melhor utilizá-los no cotidiano do cuidado. É importante que cada serviço de saúde desenvolva estratégias para minimizar o número de procedimentos dolorosos ou estressantes, além de constantemente mobilizar a equipe para prevenir a dor e utilizar métodos para seu alívio (MOTTA; CUNHA, 2015).

Assim, a prática educativa deve ser uma constante na unidade neonatal, instigando os profissionais da equipe de saúde a avaliarem as suas práticas, refletirem sobre suas ações, sobre as consequências da hospitalização e do excesso de estímulos para o desenvolvimento do recém-nascido, permitindo assim a ação-reflexão-ação da assistência prestada para a melhoria da qualidade do cuidado ao recém-nascido e sua família.

Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). Prevention and Management of pain in the Neonate: an Update. *Pediatrics*, v.118, n.5, p. 2231-41, 2006.
- CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY (CPS) (Org.). Prevention and management of pain in the neonatal: an update. *American Academy of Pediatrics*, v. 137, n. 2, fev. 2016. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/01/22/peds.2015-4271>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

- ANAND, K. J. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v.155, n.2, p.173-80, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177093> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- ANTUNES, J. C. P.; NASCIMENTO, M. A. DE L.. A sucção não nutritiva do recém-nascido prematuro como uma tecnologia de enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 66, n. 5, p. 663-667, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672013000500004> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- ARAUJO, G. C.; MIRANDA, J. O.; SANTOS, D. V.; CAMARGO, C. L.; NASCIMENTO SOBRINHO, C. L.; ROSA, D. O. Dor em recém-nascidos: identificação, avaliação e intervenções. *Revista Baiana de Enfermagem*, v. 29, n. 3, p.261-70, 2015.
- BALDA, R. C. X.; GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no período neonatal. *Residência Pediátrica*, v.9, n. 1. P. 43-52, 2019. DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n1-13
- BOTTEGA, F. H. *et al.* Avaliação em neonatos e crianças em terapia intensiva. *Revista de pesquisa: Cuidado é Fundamental* [online] Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 909-917, jun. 2014. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/viewArticle/3115> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: método Canguru. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BUENO, M. Dor no período neonatal *In: LEÃO, E. R.; CHAVES, L. D. (eds.). Dor 5º sinal vital: reflexões e intervenções de enfermagem*. 2. ed. São Paulo: Livraria Martinari, 2007. p. 228-49.
- BUENO, M. *et al.* Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. *Pediatrics*, v.129, n.4, p. 664-70, 2012.
- BUENO, M. *et al.* A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Research and Management*, v.18, n.3, p. 153-61, 2013.
- CAMPBELL-YEO, M. *et al.* The Power of a parent's touch: evaluation of reach and impact of a targeted evidence-based YouTube video. *J Perinat Neonatal Nurs*, v.31, n.4, p. 341-9, 2017.
- CARDOSO, M. V. L. M. L.; FARIAS, L. M.; MELO, G. M. Música e glicose 25% no alívio da dor dos prematuros: ensaio clínico randomizado. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 22, n. 5, p. 810-818, Oct. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0029.2484>. Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- CARTER, B. S.; BRUNKHORST, J. Neonatal pain management. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n.2, p. 111-116, Mar., 2017. doi: 10.1053/j.semperi.2016.11.001.
- CASTRAL, T. C.; WARNOCK, F.; LEITE, A. M.; HAAS, V. J.; SCOCHI, C. G. The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *Eur J Pain*, v.12, n. 4, p.464-71, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869557> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- CHRISTOFFEL, M. M. *et al.* Knowledge of health care professionals on the evaluation and treatment of neonatal pain. *Revista Brasileira de Enfermagem* [online]. v.69, n.3, p. 516-22, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690319i> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- CHRISTOFFEL, M. M. *et al.* Attitudes of healthcare professionals regarding

- the assessment and treatment of neonatal pain. *Escola Anna Nery*, v.21, n.1, e20170018, 2017.
- CLOHERTY, J. P.; EICHENWALD, E. C.; STARK, A. R. *Manual de Neonatologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- CORDEIRO, R. A.; COSTA, R. Métodos não farmacológicos para alívio do desconforto e da dor no recém-nascido: uma construção coletiva da enfermagem. *Texto Contexto Enferm.*, Florianópolis, v.23, n.1, p.185-92, Jan-Mar; 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072014000100022>. Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- COSTA, T. *et al.* Nurses' knowledge and practices regarding pain management in newborns. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 2017, 51:e03210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016034403210> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- CRESCÊNCIO, E. P.; ZANELATO, S.; LEVENTHAL, L. C. Avaliação e alívio da dor no recém-nascido. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v.11, n.1, p.64-9, 2009.
- GASPARDO, C. M.; LINHARES, M. B. M.; MARTINEZ, F. E. A eficácia da sacarose no alívio de dor em neonatos: revisão sistemática da literatura. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.81, p.435-42, 2005.
- GASPARDO, C. M.; MARTINEZ, F. E.; LINHARES, M. B. M.. Cuidado ao desenvolvimento: intervenções de proteção ao desenvolvimento inicial de recém-nascidos pré-termo. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 28, n. 1, p. 77-85, mar. 2010.
- GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 149-160, mai./jun.1999. Disponível em: <https://www.jpmed.com.br/pt-avaliacao-e-tratamento-da-dor-articulo-resumen-X2255553699024570>. Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- GUINSBURG, R.; CUENCA, M. C. A linguagem da dor no recém-nascido. *Documento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria*, Brasília, 2010. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/doc_linguagem-da-dor-out2010.pdf Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- HARRISON, D.; BEGGS, S.; STEVENS, B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*, v. 130, n. 5, p.918-25, 2012.
- HARRISON M, et al. A qualitative systematic review of maternal infant feeding practices in transitioning from milk feeds to family foods. *Maternal & child nutrition*, 2016; 13(2): e12360.
- HILL, S.; ENGLE, S.; JORGENSEN, J.; KRALIK, A.; WHITMAN, K. Effects of facilitated tucking during routine care of infants born preterm. *Pediatric Physical Therapy*. v. 17, n. 2, p.158-63, 2005.
- HOLSTI, L.; OBERLANDER, T. F.; BRANT, R. Does breastfeeding reduce acute procedural pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit? A randomized clinical trial. *Pain*, v.152, n.11, p.2575-81, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014760/> Acesso em:12 de jun. de 2023.
- JOHNSTON, C. *et al.* Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 2:CD008435.
- JORDÃO, K. R.; PINTO, L. A.; MACHADO, L. R.; COSTA, L. B.; TRAJANO, E. T. Possíveis fatores estressantes na unidade de terapia intensiva neonatal em hospital universitário. *Rev Bras Ter Intens.*, v.28, n.3, p. 310-4, 2016.
- KHOZA, S. L.; TJALE, A. A. Knowledge, attitudes and practices of neonatal staff concerning neonatal pain management. *Curationis*. 2014 Nov 28;37(2):E1-9. doi: 10.4102/curationis.v37i2.1246.
- LEE, G. Y. *et al.* Pediatric clinical practice guidelines for acute procedural pain:

- a systematic review. *Pediatrics*, v.133, n.3, p. 500-15, 2014.
- LEFRAK, L. *et al.* Sucrose analgesia: identifying potentially better practices. *Pediatrics*, 2006, 118(Suppl. 2):S197-S202.
- LEITE, A. M. *et al.* Effects of breastfeeding on pain relief in full-term newborns. *The Clinical Journal of Pain*, v.25, n.9, p.827-32, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851165> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- LEITE, A. M.; CASTRAL, T. C.; SCOCHI, C. G. S. Pode a amamentação promover alívio da dor aguda em recém-nascidos? *Revista Brasileira de Enfermagem.*, v.59, n.4, p. 538-42, 2006.
- LIAW, J. J. *et al.* Nonnutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. *Journal of Pain and Symptom Management*, v.42, n.6, p.918-30, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620644> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- LOPEZ, O. *et al.* The effect of facilitated tucking on procedural pain control among premature babies. *Journal of Clinical Nursing*, v. 24, n.1-2, p. 183-91, Jan., 2015.
- MACIEL, H. I. A. *et al.* Medidas farmacológicas e não farmacológicas de controle e tratamento da dor em recém-nascidos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 31, n.1, p. 21-26, Mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190007> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- MARCATTO JO, TAVARES EC, SILVA YP. Benefícios e limitações da utilização da glicose no tratamento da dor em neonatos: revisão da literatura. *Rev Bras Ter Intens*, v.23, n.2, p.822-37, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a17v23n2.pdf> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- MEDEIROS, M. D.; MADEIRA, L. M. Prevenção e Tratamento da Dor do Recém-Nascido em Terapia Intensiva Neonatal. *Revista Mineira de Enfermagem*, Minas Gerais, v. 10, n. 2, p. 118-124, 2006.
- MENDES, L. C. *et al.* A dor no recém-nascido na unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista de Enfermagem UFPE [online]*, Recife, v.7, n. 11, p. 6446-54, 2013.
- MORAIS, A.P da S. *et al.* Medidas não farmacológicas no manejo da dor em recém-nascido: cuidado de enfermagem. *Rev. Rene [online]* Ceará, v.17, n.3, p. 435-42, 2016.
- MOTTA, G. C. P.; CUNHA, M. L. C. Prevenção e manejo não farmacológicos da dor no recém-nascido. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 68, n. 1, p. 131-135, Feb. 2015.
- MOULTRIE, F.; SLATER, R.; HARTLEY, C. Improving the treatment of infant pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* Jun., 2017, 11(2):112-117. doi:10.1097/SPC.0000000000000270.
- PERRY, M. *et al.* Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Critical Care Nursing Clinics of North America.*, v.30, n.4, p.549-61, dec., 2018. doi: 10.1016/j.cnc.2018.07.013.
- PILLAI RIDDELL, R. R. *et al.* Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, (10) CD006275. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975752> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- PILLAI RIDDELL, R.R. *et al.* Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, Dec 2;2015(12):CD006275. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483553/> Acesso em: 12 de jun. 2023.
- PIMENTA, P. C. O.; CHEREM, E.; ALVES, V. H.; RODRIGUES, D. P. Métodos não farmacológicos para alívio da dor neonatal: revisão integrativa de literatura.

- Revista de Enfermagem UFSM. v.1, n.2, p. 261-71, 2011.
- REGISTERED NURSES ASSOCIATION OF ONTARIO, College of Nurses of Ontario (CNO). Consent. Toronto: College of Nurses, 2013. Disponível em: <http://www.cno.org/en/learn-about-standards-guidelines/standards-and-guidelines/> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- RIBEIRO, L.F.; XAVIER, G.N.; A.L.R.; OLIVEIRA, M.S. A utilização da terapia aquática como método de redução da dor em uti neonatal (relato de caso). In: WORLD CONGRESS ON COMMUNICATION AND ARTS. 8., 2015. Anais [...] Salvador: Bahia, 2015. p. 313-316.
- SANTOS, B. R.; ORSI, K. C. S. C.; BALIEIRO, M. M. F. G.; SATO, M. H.; KAKEHASHI, T. Y.; PINHEIRO, E. M. Efeito do “horário do soninho” para redução de ruído na unidade de terapia intensiva neonatal. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, v.19, n.1, Jan-Mar, 2015.
- SILVA, G. Avaliação e manejo da dor neonatal: contribuições da enfermagem. Dissertação (Mestrado Profissional em Enfermagem) – Programa de Pós-graduação em Gestão do Cuidado em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
- SILVA, Y. P.; GOMEZ, R. A.; MÁXIMO, T. A.; SILVA, A. C. S. Avaliação da Dor em Neonatologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 57, n.5, setembro-outubro, 2007.
- STEVENS, B.; YAMADA, J.; LEE, G. Y.; OHLSSON, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Systematic Reviews* [online], 2013; (1):CD001069. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440783> Acesso em: 13 abr. de 2013.
- STEVENS, B.; YAMADA, J.; OHLSSON, A.; HALIBURTON, S.; SHORKEY, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2016, 7:CD001069.
- SUDÁRIO, A. A.; DIAS, I. M. A. V.; SANGLARD, L. R. O enfermeiro no manejo da dor neonatal. *Revista Baiana de Enfermagem*, Salvador, v. 25, n. 3, p. 301-309, set./dez. 2011. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/enfermagem/article/view/5180/4907> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- TAMEZ, R. N. *Enfermagem na UTI Neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 355.
- TAVARES, L. A. M. *Uma declaração universal de direitos para o bebê prematuro*. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2008/2009. Disponível em: <https://www.prematuridade.com/noticias/interna/uma-declaracao-universal-de-direitos-para-o-bebe-prematuro> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- XIE, H.; KANG, J.; MILLS, G. H. Clinical review: The impact of noise on patients’ sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units. *Critical Care*, v.13, n.2, p.208, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19344486/> Acesso em: 12 de jun. de 2023.
- YILMAZ, F.; ARIKAN, D. The effects of various interventions to newborns on pain and duration of crying. *Journal of Clinical Nursing*, 2010, 20(7-8):1008-17.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper, September 2015-Recommendations. *Vaccine*, 2016, 34(32):3629-30.

CAPÍTULO 15

**DOR NO RECÉM-NASCIDO
EM CUIDADO PALIATIVO**

Raquel Cristine de Paula Assis e Janaína André Peñaranda Barbosa

Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Brasil

1. Introdução—História da dor e nociceptores

Até a década de 80, acreditava-se que o recém-nascido (RN) estaria “protegido” da dor. A dor no período neonatal passou a ser estudada nos últimos 30 anos e os resultados mostraram que, ainda intraútero, o concepto apresenta aferência do estímulo nociceptivo da periferia ao córtex cerebral, ainda precocemente, e mesmo os prematuros apresentam-se, do ponto de vista neuroquímico, aptos para detectar e amplificar a sensação dolorosa. Por outro lado, há uma imaturidade das vias inibitórias e por isso tanto os bebês a termo quanto os prematuros têm capacidades limitadas de modular negativamente os estímulos dolorosos (GUINSBURG; CUENCA, 2010).

Por volta da 7ª semana de gestação já existem receptores sensoriais na região perioral e estes se espalham por todo o corpo até a 20ª semana. Além disso, por algum tempo no período pós-natal, as fibras $A\beta\beta$, responsáveis pela aferência do tato, pressão e propriocepção estão no corno posterior da medula, lado a lado com as fibras C, responsáveis pela sinalização da nocicepção. Isso pode contribuir para a resposta exagerada observada no recém-nascido às informações trazidas pelas fibras $A\beta$ (LINHARES; DOCA, 2010). Como resultado de todos os fatores citados anteriormente, estímulos cutâneos débeis podem ser amplificados no bebê, principalmente nos prematuros, nos quais ocorre maior imaturidade das vias inibitórias de aferição da dor. Apesar de o recém-nascido (RN) exi-

bir respostas claras ao estímulo doloroso, elas não são sempre previsíveis e organizadas. Isso, juntamente com o mito de que o bebê não é capaz de sentir dor e com a escassa disponibilidade de opções terapêuticas efetivas e seguras para analgesia nessa faixa etária, contribui para o subtratamento da dor nessa população.

2. Recém-nascido em Cuidado Paliativo e dor prolongada

O RN que tenha uma condição limitante à vida ou que desenvolva uma condição limitante durante seu período de hospitalização deve receber cuidados que visem melhorar a qualidade de vida e minimizar o sofrimento, através do tratamento e controle de sintomas. Esse foco de cuidado é denominado Cuidado Paliativo (CP).

CP é definido como uma abordagem que melhora a qualidade de vida de pacientes (adultos e crianças) e famílias que enfrentam problemas associados a doenças que ameaçam a vida. O CP previne e alivia o sofrimento através da identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e de outros problemas físicos, psicossociais ou espirituais dos envolvidos. O CP deve ser oferecido no momento do diagnóstico, mesmo que no período perinatal, e durante todo o curso de doença com pouca expectativa de cura, qualquer que seja seu desfecho, concentrando-se no bebê e na família. Ele pode ser inicialmente combinado com cuidados de cura e, posteriormente, conforme a doença evolua, pode se intensificar quando aquela forma de atendimento não for mais útil ou apropriada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A integração dos princípios do CP ao RN e sua família não somente é possível como também necessária. O tratamento da dor e de outros sintomas, o suporte familiar e a otimização da qualidade de vida do RN crítico e sua família, constituem aspectos básicos da assistência integral ao neonato, independentemente da evolução clínica da doença. Entre as condições neonatais mais comuns em que a indicação de CP deve ser discutida com a família, temos: prematuridade no limite da viabilidade, malformações congênitas maiores incompatíveis com vida prolongada, e doença não responsiva ao tratamento agressivo ou cuja continuação do tratamento não trará melhora clínica (Linhares; Doca, 2010).

Ao se acompanhar um RN com uma ou mais dessas condições numa Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), pode-se classificá-lo em cinco categorias, conforme o diagnóstico pré ou pós-natal: i) doença que não é compatível com a vida. Exemplo: agenesia renal bilateral, anencefalia; ii) doença que apresente risco considerável de morte ou elevada morbidade. Exemplo: malformações graves; síndrome do coração esquerdo hipoplásico, meningoencefalocele extensa com hidrocefalia; iii) recém-nascidos no limite da viabilidade nos quais os cuidados intensivos são considerados inapropriados. Exemplo: prematuros extremos; iv) condições com risco elevado de comprometimento de qualidade de vida e que esteja recebendo suporte artificial de vida ou pode precisar dele em algum momento. Exemplo: encefalopatia hipóxico-isquêmica; v) condição em que o recém-nascido esteja passando por um sofrimento insuportá-

vel na progressão de sua doença ou de seu tratamento. Exemplo: gastrosquise evoluindo com síndrome do intestino curto (BARBOSA *et al.*, 2019).

Bebês com condição limitante de vida geralmente ficam internados em UTIN por um período prolongado, e por isso ficam mais tempo expostos a procedimentos, manipulações, estímulos e situações que causam desconforto e dor. O manuseio frequente, o excesso de luminosidade e ruídos potencializam o estímulo doloroso inicial o que pode repercutir de maneira negativa na evolução clínica do bebê e causar dor intensa e prolongada. A esse fenômeno, dá-se o nome de sensibilização. Esta última nem sempre ocorre, porque inexplicavelmente um bebê submetido a procedimentos dolorosos múltiplos pode desencadear o fenômeno inverso da habituação à dor. Assim, é necessário que o RN seja poupado de intervenções cujos benefícios não superem os impactos danosos inerentes ao procedimento. Evitar a realização de intervenções dolorosas consiste na melhor estratégia de controle da dor neonatal.

A dor no RN pode desencadear alterações em múltiplos órgãos e sistemas, sendo associada ao aumento da morbidade neonatal. Como exemplos podem-se citar alterações na frequência cardíaca, na pressão arterial, na pressão intracraniana, no consumo de oxigênio, os quais aumentam o risco de lesões neurológicas graves, principalmente no prematuro. Deve-se lembrar ainda que no CP neonatal é imprescindível cuidar da “dor” da família, já que existe um binômio bebê-família inseparável do ponto de vista biopsicossocial. Essa família encontra-

-se em estado de dor total, a qual compreende: dor física; dor psíquica (medo do sofrimento e da morte, tristeza, raiva, revolta, insegurança, desespero, depressão); dor social (rejeição, dependência, inutilidade); dor espiritual (falta de sentido na vida e na morte, medo da pós-morte, culpas perante a Deus); dor financeira (perdas e dificuldades); dor interpessoal (isolamento, estigma); dor familiar (mudança de papéis, perda de controle, perda de autonomia). A família deve ser acolhida e também receber cuidados, recebendo suporte emocional, espiritual e social (CARVALHO, 2009).

3. Avaliação da dor no RN

A avaliação da dor em RN é importante tanto para o diagnóstico preciso da dor, quanto para a decisão terapêutica efetiva visando seu alívio, e pode ser feita observando—se mudanças fisiológicas, hormonais e comportamentais. Dentre as mudanças fisiológicas podemos citar frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial, entre outros. Apesar de ser uma forma objetiva de avaliação da dor, não deve ser usada isoladamente, pois mudanças nesses parâmetros podem ocorrer após qualquer estímulo considerado desagradável, até mesmo a manipulação, sejam estes dolorosos ou não. As variações de níveis hormonais requerem coleta seriada de amostra biológica, não estando disponíveis no momento necessário à decisão a respeito de analgesia, não sendo úteis para avaliação imediata em tempo real.

Já as mudanças comportamentais, associadas ou não às mudanças fisiológicas, constituem uma forma mais confiá-

vel de mensurar a dor em bebês. Dentre as mudanças comportamentais mais importantes, podemos citar o choro, a atividade motora e a mímica facial. Diante de um estímulo doloroso, além de alterações fisiológicas, o RN pode apresentar rigidez e arqueamento do tórax, movimentos de flexão e extensão de extremidades, contração da fronte com abaixamento das sobrancelhas, fechamento dos olhos, nariz franzido, boca aberta e esticada, e língua tensa.

Para obter uma avaliação mais precisa e conseqüentemente programar uma terapêutica mais eficaz, é importante recorrer às escalas clínicas, que incluem indicadores fisiológicos e comportamentais. Alguns fatores como idade gestacional podem exercer influência sobre esses indicadores. Por exemplo, no RN pré-termo, os indicadores comportamentais estão diminuídos; o choro tem menor duração. O amadurecimento pós-natal torna as respostas comportamentais e fisiológicas mais evidentes. O estado de vigília-sono é outro fator que altera as respostas comportamentais, pois RNs calmos e acordados, de termo ou pré-termo, respondem com maior atividade comportamental. A gravidade da doença também modifica a avaliação dessas três dimensões (choro, mímica facial e atividade motora) (SILVA, T. P.; SILVA, L. J., 2010).

A avaliação de dor em neonatos a termo ou pré-termo é realizada principalmente por meio de instrumentos observacionais, incluindo sistemas de codificação de comportamentos específicos. Entre os instrumentos validados para avaliação de dor nesta faixa etária encontramos as escalas *Neonatal Facial Coding*

System (NFCS), *Premature Infant Pain Profile* (PIPP), *Comfort behavior*, *Neonatal Infant PainScale* (NIPS) e *EVENDOL*, entre outras (FOURNIER-CHARRIÈRE *et al.*, 2012; SILVA, T. P.; SILVA, L. J. 2010). A maior parte delas é direcionada para a avaliação de dor aguda-procedural ou dor pós-operatória. Isso ocorre porque a dor crônica exige formas mais complexas de avaliação, incluindo não apenas a dimensão de intensidade da dor, como também a análise dos aspectos adaptativos funcionais e de qualidade de vida do indivíduo. Métodos para avaliação da dor persistente ou prolongada em neonatos não foram desenvolvidos ou validados. Durante os episódios de dor persistente frequente em bebês em condição crônica e que exigem internação prolongada, pode-se haver um estado passivo, com movimentos corporais limitados ou inexistentes, fâcies sem expressão, variabilidade fisiológica reduzida e consumo de oxigênio reduzido. Além disso, as respostas comportamentais dependem das avaliações subjetivas dos profissionais rotativos da UTI, levando a uma variabilidade significativa entre os observadores (IGLESIAS; KREBS, 2010). O Capítulo 16 versa sobre se o RN apresenta dor crônica e a utilização de indicadores comportamentais em sua identificação.

As limitações desses métodos de avaliação da dor no RN submetido a CP incluem: a maioria dos métodos foi desenvolvida e validada para recém-nascidos com dor aguda procedural ou pós-operatória (por exemplo, punção venosa e punção de calcanhar); muitos dos sinais usados nessas ferramentas de avaliação exigem a avaliação subjetiva pelos observadores. Como resultado,

há uma variabilidade significativa entre os observadores na avaliação das respostas comportamentais; alguns parâmetros, como variabilidade da frequência cardíaca ou condutância elétrica da pele, exigem equipamentos especializados não disponíveis à beira do leito; outras medidas como cortisol salivar ou outros biomarcadores não estão disponíveis em tempo real para serem clinicamente úteis; as respostas comportamentais à dor podem ser alteradas em neonatos com comprometimento neurológico e ausentes naqueles que recebem bloqueio neuromuscular.

4. Tratamento não farmacológico

Intervenções não farmacológicas são recomendadas para o alívio e manejo da dor durante procedimentos de dor aguda em população de neonatos que passam por experiências de hospitalização, e elas atuam especialmente na etapa de modulação da experiência dolorosa. Os procedimentos mais eficazes para o controle da dor para bebês em CP são: manipulação mínima, posicionamento, redução da luminosidade, redução de ruídos, ambiente calmo, amamentação, oferta de leite materno, contenção (*swaddle* ou ninho), colo dos pais, uso de substâncias adocicadas por via oral do tipo sacarose, glicose e frutose, sucção não nutritiva, contato pele a pele; método Canguru; e diminuição da estimulação tátil (Mancini, 2014). Medidas não farmacológicas podem ser adotadas de maneira isolada como abordagem única nos casos de dor leve, ou como estratégias adjuvantes nos casos de dor moderada a intensa.

5. Tratamento farmacológico

As estratégias farmacológicas consideram a utilização de fármacos no tratamento e no alívio da dor: i) anti-inflamatórios não hormonais (AINEs). Existem poucos dados sobre os efeitos analgésicos dos AINEs em neonatos. A preocupação com os efeitos colaterais da disfunção renal, atividade plaquetária e hipertensão pulmonar limitaram seus estudos nessa faixa etária (HALL; ANAND, 2014). Dentro dessa classe, o único medicamento seguro para o uso em RN é o paracetamol, que deve ser administrado na dose de 10 a 15mg/Kg/dose a cada 6 a 8 horas no bebê a termo e 10 mg/Kg/dose a cada 8 a 12 horas no prematuro; ii) Opioides: morfina, que pode ser usada em infusão contínua em bebês ventilados estando ou não em final de vida; ou intermitente para reduzir a dor aguda associada a procedimentos invasivos. A dose intermitente é de 0,05 a 0,2mg/Kg/dose a cada 4 horas e contínua de 5 a 20µg/Kg/h em bebês a termo e de 2 a 10µg/Kg/h em bebês prematuros; Fentanil: fornece analgesia rápida com efeitos hemodinâmicos mínimos em recém-nascidos a termo e pré-termo. Pode ser utilizado em infusão contínua para conforto e também em situação de final de vida. A dose na infusão contínua costuma ser de 0,5 a 2µg/Kg/h em bebês a termo e de 0,5 a 1µg/Kg/h em prematuros. Pode estar associado à rigidez muscular quando feito em infusão rápida e em doses acima de 5µg/Kg; Tramadol: apesar da necessidade de maiores estudos sobre a farmacodinâmica, farmacocinética e segurança em recém-nascidos, tem sido utilizado em estudos clínicos devido à sua excelente propriedade analgésica, com menos

efeitos colaterais que a morfina e menos tolerância e dependência que os demais opioides. A dose utilizada é de 5mg/Kg/dia, dividido em três ou quatro tomadas, a cada 8 ou 6 horas. iii) Não-opioides, como o midazolam, que pode ser utilizado no bebê em cuidado paliativo para realização de procedimentos e até mesmo para situação em final de vida juntamente com analgésico contínuo (morfina ou fentanil). Deve ser usado com cautela devido aos efeitos adversos relatados pela neuroexcitabilidade, e em alguns casos, pode progredir para atividade convulsiva. Antes da prescrição todas as possíveis causas de agitação devem ser pesquisadas e tratadas adequadamente, como dor, hipertermia, hipoxemia, entre outras; iv) Outros sedativos, como o fenobarbital, que pode ser utilizado em conjunto com opioides quando se deseja um efeito sedativo, em situação de final de vida, por exemplo; a cetamina, que é um anestésico potente, porém com poucos estudos em neonatos, e que por isso só deve ser utilizado para procedimentos invasivos; e anestésicos locais, os quais são recomendados para RN submetidos à punção liquórica, inserção de cateter central, drenagem torácica e punção arterial, através da infiltração local de lidocaína 0,5% sem adrenalina na dose de 5mg/Kg.

6. Considerações finais

A dor do recém-nascido em CP deve ser cuidadosamente identificada e tratada. Esses bebês devem ter suas posturas, comportamentos, expressões observadas para receber o alívio seguro e efetivo para o seu conforto. É importante que exista ajuste fino entre a in-

tensidade do estímulo alérgico e a escolha da terapêutica a ser instituída para que os benefícios do tratamento superem os riscos. Diante de todas as dificuldades apresentadas para identificação correta e tratamento adequado da dor na população neonatal e diante dos efeitos deletérios que a mesma pode causar, reitera-se a necessidade de evitar procedimentos desnecessários e dolorosos, que não mudarão o prognóstico, em recém-nascidos em cuidados paliativos. Além disso, é importante cuidar da dor dessas famílias, que além de estarem passando por um momento delicado, que é a internação de um bebê em UTI neonatal, muitas vezes ainda se deparam com a situação sombria de que possivelmente não levarão essa criança para casa e se veem diante de um impasse: a fé em tentar todos os recursos terapêuticos, mesmo quando a ciência não prevê resultados favoráveis, ou a resiliência e compreensão de uma situação de impotência, em que a prioridade é a dignidade e o conforto de um ser humano que está vivenciando o processo natural de morte.

Referências

- BARBOSA, S. M. M. *et al.* *Cuidados paliativos: na prática pediátrica / coordenação S 1.* ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.
- Carvalho, M. M. A dor do adoecer e do morrer. *Boletim Academia Paulista de Psicologia* – 29, n.2, São Paulo, dez. 2009.
- FOURNIER-CHARRIÈRE, E. *et al.* EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: Design and validation: *Pain*, v. 153, n. 8, p. 1573–1582, ago. 2012.
- GUINSBURG, R.; CUENCA, M. C. A linguagem da dor no recém-nascido.

Documento Científico do Departamento de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo, Outubro 2010. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1321446633doc_linguagem-da-dor-out2010.pdf. Acessado em 16, jun, 2023.

HALL, R. W.; ANAND, K. J. S. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*, 41, n. 4, p. 895-924, dec. 2014.

IGLESIAS, S. B. O.; KREBS, V. L.. Cuidados paliativos em pediatria e neonatologia. *Recomendações Atualização de Condutas em Pediatria. Departamentos Científicos da SPSP*, nº 53, São Paulo, 2010. Disponível em: https://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_53_CuidPaliatNeo.pdf

Linhares, M. B. M.; Doca, F. N. P. Dor em neonatos e crianças: avaliação e intervenções não farmacológicas. *Temas em Psicologia*, 18, n. 2, p. 307 – 325, Ribeirão Preto, 2010.

Mancini, A. *et al.* Practical guidance for the management of palliative care on neonatal units. *Royal College of Paediatrics and Child Health*. 1st Edition February 2014.

SILVA, T. P.; SILVA, L. J. Escalas de avaliação da dor utilizadas no recém-nascido – Revisão sistemática. *Acta Medica Portuguesa*. 23, n. 3, p. 437-454, abr. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva, 2018. p. 88.

CAPÍTULO 16

**SONO E DOR EM BEBÊS
RECÉM-NASCIDOS**

Kelly Cristina Santos de Carvalho Bonan², João da Costa Pimentel Filho^{1,2}, Rosana Maria Tristão¹, José Alfredo Lacerda de Jesus^{1,2} e Dioclécio Campos Junior¹

¹Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

²Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brasil

1. Introdução

O sono é um estado ordinário de consciência complementar à vigília, no qual ocorre repouso normal e periódico, sendo caracterizado pela suspensão temporária da atividade perceptivo-sensorial e motora voluntária. Ele varia significativamente tanto em sua estrutura quanto em suas funções de acordo com a idade. No período neonatal, o sono desempenha um papel extremamente importante na maturação do Sistema Nervoso Central (SNC), consolidação e aprendizagem da memória, manutenção da energia, aumento da síntese proteica e secreção do hormônio do crescimento (HC). Os mecanismos envolvidos no estado de sono e vigília estão presentes antes mesmo do nascimento. Estes, são desenvolvidos em resposta ao ritmo circadiano que, como outros ciclos biológicos, se caracteriza pela manutenção de funções fisiológicas (BEGUM *et al.*, 2006; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005; POPPERT CORDTS *et al.*, 2020; WHIBLEY *et al.*, 2019).

1.1 Sono em bebês

No período fetal, o sono é dividido em estágios de Sono Ativo (SA), Sono Calmo (SC) e Sono Indeterminado (SI). O SI é o período em que nem o sono tranquilo nem o SA podem ser identificados. O SA é compatível

com aquele em que ocorre movimento rápido dos olhos ou movimento rápido dos olhos em adultos (REM). Ele é o primeiro tipo de sono que existe na ontogenia, podendo ser identificado na 28ª e 30ª semanas de gestação e é controlado por uma rede neural em áreas do prosencéfalo e do tronco cerebral. É caracterizado por movimentos rápidos dos olhos, e maior taxa de respiração e batimentos cardíacos irregulares. Nesse tipo de sono é possível observar atonia muscular, o que afeta também os músculos envolvidos na respiração, como os músculos intercostais e as vias aéreas superiores, mas ainda mantendo a função do diafragma (BEGUM *et al.*, 2006).

Em adultos, é possível observar o tônus dos movimentos dos membros, mas em fetos e bebês prematuros isso é difícil de ser avaliado. Durante o SA, ocorre a maturação e a diferenciação do SNC, juntamente com o aprendizado, a consolidação da memória e o suporte para o desenvolvimento do comportamento emocional (BERTELLE *et al.*, 2005; LEE-CHIONG, 2006). No SC ocorrem movimentos oculares não rápidos ou sua ausência, sendo comparável ao sono não REM de adultos. Ele é identificado no eletroencefalograma (EEG) na 32ª semana de gestação, mas só se torna bem desenvolvido entre a 36ª e a 38ª semana de gestação. É formado após a estabilização de redes com componentes excitatórios e inibitórios específicos do tálamo e do córtex. É caracterizado por um período de repouso, com manutenção da energia, aumento da síntese proteica e a liberação do hormônio do crescimento. Durante esse período ocorrem movimentos de sucção, sorrisos,

piscadelas, caretas e tremores; a respiração e a frequência cardíaca são regulares e os movimentos oculares são ausentes ou regulares (BRANDON; HOLDITCH-DAVIS; WINCHESTER, 2005; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005; KAHN *et al.*, 1996). O padrão de pausas respiratórias e a interação entre a respiração abdominal e torácica distinguem o SA do SC (BARNES; ADAMSON-MACEDO, 2007; BUTLER; ALS, 2008). Em todos os mamíferos nos primeiros estágios da vida, o SA compreende a maior parte do sono, e mesmo a identificação do SC é difícil e é mais claramente identificado por um EEG alternativo. Ao longo da vida, os padrões de sono continuam a mudar devido às mudanças no desenvolvimento neurofisiológico do SNC, e então a quantidade de SA diminui e o SC aumenta e se torna dominante aos três meses de idade, quando representa 30% da quantidade total de sono e dura o dobro do SA (BHUSHAN *et al.*, 2019; LEE-CHIONG, 2006; RIVKEES, 2003).

1.2 Sono e prematuridade

Em bebês prematuros com 31 semanas de gestação, a regularidade respiratória informa o estado do sono (KAHN *et al.*, 1996). Bebês prematuros passam mais tempo acordados do que dormindo, e esse padrão permanece ativo até os 6 meses de idade. Seu sono é menos organizado, com grande discrepância entre as variáveis comportamentais e do EEG analisadas (BONAN *et al.*, 2015). As proporções dos estágios do sono mudam o tempo todo, com o SA correspondendo a 90% do sono na 30ª semana de gestação e 50% nos bebês a termo. Na análise do EEG de prematuros

que atingiram 40 semanas após a gestação, os resultados indicam que os prematuros ainda apresentam um padrão de sono com menor grau de organização e sono menos tranquilo, em comparação com os nascidos a termo (BERTELLE *et al.*, 2005; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005; KAHN *et al.*, 1996; LEE-CHIONG, 2006; MIRMIRAN; ARIAGNO, 2000).

O ritmo circadiano é originado no hipotálamo anterior, especificamente no núcleo supraquiasmático, a partir da 18ª a 20ª semana de gestação. O feto possui um mecanismo biológico capaz de gerar seu próprio ritmo circadiano. Este, em qualquer idade, é produzido endogenamente, mas é modulado por fatores exógenos como a luz (BEGUM *et al.*, 2006; RIVKEES, 2003). Estudos mostram que o sistema circadiano responde à luz na 24ª semana de gestação e a baixa intensidade luminosa pode regular o desenvolvimento do relógio biológico (AZEVEDO; DAVID; XAVIER, 2011). Os ciclos de sono e vigília no feto variam entre 40 e 60 minutos e o padrão de sono é caracterizado por períodos que variam de minutos a horas (KAHN *et al.*, 1996; MIRMIRAN; ARIAGNO, 2000). No último trimestre da gravidez, o ciclo vigília-sono do feto entra em acordo com o ciclo vigília-sono materno. As doenças maternas que alteram este ciclo e o nascimento prematuro podem alterar o desenvolvimento do ritmo circadiano da criança. Esses efeitos podem ser temporários, mas afetam principalmente crianças prematuras (KAHN *et al.*, 1996). Em camundongos, foi observado que os níveis de suplementação de oxigênio modulam os ritmos circadianos por níveis mole-

culares de HIF-1 (fator 1 indutor de hipóxia). Mudanças no ritmo circadiano associadas à gravidade do quadro clínico em bebês podem complicar as condições fisiológicas homeostáticas. Isso pode ocorrer mais frequentemente em prematuros, os quais apresentam maiores chances de infecção, sofrimento fetal e choque circulatório (BEGUM *et al.*, 2006; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005). No prematuro, o ritmo circadiano é detectado ao nascimento e se altera ao longo do período pós-natal, provavelmente devido às condições ambientais e aos cuidados prestados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Crianças nascidas prematuramente que apresentam distúrbios do neurodesenvolvimento têm a tendência de passar menos tempo dormindo do que crianças com melhores níveis mentais por volta dos 3 anos de idade. Há evidências na literatura de que danos neurológicos graves foram associados a um tempo mais longo em sono ativo (HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005; MIRMIRAN; ARIAGNO, 2000).

Comparados aos recém-nascidos de termo, os prematuros apresentam mais episódios de apneia. São períodos sem respiração com duração igual ou superior a cinco segundos. O maior número de episódios é frequentemente devido ao sistema neurológico e respiratório imaturo, às infecções e aos problemas gastrointestinais que estes recém-nascidos enfrentam. As apneias são mais comuns durante a fase ativa do sono e podem ser classificadas em apneias centrais, obstrutivas e mistas. A apneia central resulta de um distúrbio no controle central da respiração; neste caso, há ausên-

cia de esforço respiratório e fluxo de ar. A apneia obstrutiva resulta de uma obstrução das vias aéreas, neste caso, não há nenhum esforço respiratório nem fluxo aéreo. A apneia mista origina-se inicialmente de uma causa central e evolui para uma causa obstrutiva (BHAT *et al.*, 2006; BHATIA, 2000).

1.3 Sono na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Embora as UTIN sejam essenciais para a sobrevivência dos recém-nascidos, o ambiente inesperadamente nocivo, incluindo exposição constante à luz, o alto nível de ruído e as intervenções invasivas, geram estímulos que sobrecarregam e prejudicam o sistema sensorial, causando efeitos deletérios no cérebro imaturo, alterando seu desenvolvimento subsequente. Em unidade de terapia intensiva, tanto adulta quanto pediátrica, o sono pode ser prejudicado, mas os mecanismos subjacentes são mal compreendidos. O ritmo circadiano é acentuadamente diminuído ou perdido. Aproximadamente 20% dos despertares estão relacionados ao ruído e 10% a intervenções de enfermagem ou medicamentos. As constantes intervenções geram fragmentação do sono que leva à redução do tempo total de sono (TTS), o que pode resultar em sua privação (BUTLER; ALS, 2008; SPEHAR; SEIDL, 2013). A privação do sono tem sido retratada como um dos maiores estressores para o paciente, pois tem impacto negativo no padrão de comportamento, respiração e distúrbios neuronais (BONAN *et al.*, 2015). O distúrbio do sono causa a indução da atividade simpática e elevação da pressão arterial, o que pode contribuir para o aumento

da morbidade do indivíduo (IM; KIM; CAIN, 2009; SCHER *et al.*, 2009). A cafeína, utilizada em algumas intervenções hospitalares, está relacionada a distúrbios do sono, maior tempo de vigília e sono, e maior tempo de sono ativo, o que está associado a menores escores de alerta e orientação. O menor tempo em sono tranquilo também está associado a um maior tempo de ventilação (CASTRAL *et al.*, 2008; IM; KIM; CAIN, 2009).

1.4 Efeitos a longo prazo

Avaliar o padrão de sono, juntamente com outros indicadores neuro-comportamentais, é uma das formas de se aferir o desenvolvimento de curto prazo. Os estados de sono-vigília são medidores sensíveis de maturação e organização do SNC e podem prever problemas futuros (BUTLER; ALS, 2008; CASTRAL *et al.*, 2008). Durante o sono, o número de despertares é uma medida da maturidade neurológica. Microdespertares são definidos como movimentos corporais espontâneos que duram mais de dez segundos. Segundo os critérios de despertar de Anders, Emde e Parmelee em 1971, se esses despertares durarem mais de 60 segundos ou forem acompanhados de lágrimas, pode-se concluir que a criança acordou (ver revisão do tema em SCHER *et al.*, 2011).

A relação interdependente entre sono e dor foi inicialmente descrita por Lewin e Dahl em 1999, que consideraram que a dor interfere na quantidade e na qualidade do sono das crianças e que também é provável que o sono insuficiente cause sequelas ao longo do dia, sensibilizando a experiência dolorosa e outros sintomas somáticos. Esses au-

tores também sugerem que o medo e a ansiedade costumam ter um impacto negativo na dor e no sono, enquanto os sentimentos de segurança e controle costumam ter um efeito positivo nos sintomas do sono e da dor (WHIBLEY *et al.*, 2019).

O sono adequado parece promover processos fisiológicos (reparação de tecidos) e psicológicos (cessação temporária da percepção dos sinais de dor) relevantes para a recuperação da dor, lesão e doença. As abordagens de tratamento para problemas pediátricos de sono e dor mostram considerável sobreposição em relação a muitas intervenções farmacológicas e cognitivo-comportamentais. As constantes intervenções, típicas da UTIN, criam fragmentação do sono que leva à diminuição do TTS, podendo resultar em privação de sono (BHATIA, 2000; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005). Suspeita-se que tanto os distúrbios do sono quanto as experiências dolorosas contribuem para desfechos do neurodesenvolvimento insatisfatórios, especialmente em bebês com muito baixo peso ao nascer. No entanto, poucos estudos exploraram a inter-relação entre as duas condições. Pesquisas sobre neurogênese em ratos adultos privados de sono mostraram que a privação levou a uma redução de até 35% nas células nervosas em proliferação. Esse tipo de dado indica a possível redução em torno de 60% no número de novos neurônios sendo produzidos após a privação de sono. Evidências apoiam a hipótese de que a privação do sono, especialmente do sono REM, está associada a processos que comprometem a proliferação de células granulares do giro denteado do hipocampo adulto (THIRIEZ *et al.*, 2012).

A questão é o quanto a dor intrínseca pode potencializar as mudanças do ciclo vigília-

-sono e o que isso, por sua vez, também altera a percepção da dor pelo bebê. A exposição contínua à dor, por exemplo durante a intubação orotraqueal, pode alterar o ciclo vigília—sono, causando também supressão ou privação do sono, e os efeitos no desenvolvimento subsequente podem ser nos níveis comportamental e fisiológico (VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2019). Estudos com modelos animais mostram evidências dessas implicações, como redução do comportamento exploratório e dificuldades de aprendizagem, problemas de atenção, ansiedade, encolhimento do cérebro, função de memória alterada, distúrbios do hipocampo e diminuição subsequente da plasticidade cerebral (AXELIN *et al.*, 2010). A privação de sono tem sido retratada como um dos maiores estressores para o paciente. Além disso, é possível que esses bebês possam ter disfunção do sono, como anomalias do sono na razão alfa-delta, em que o tempo gasto em sono profundo e restaurador (sono delta) é reduzido e a pessoa muda para um sono leve (sono alfa), resultando em níveis mais baixos de hormônio do crescimento e serotonina. Níveis mais baixos de hormônio do crescimento e serotonina contribuem para a depressão, fadiga, diminuição da capacidade de cura, diminuição do sistema imunológico e um estado geral de fadiga. O quarto estágio do sono não REM (sono delta) é um dos estágios mais profundos do sono e é necessário para a regeneração de hormônios e neurotransmissores (ou seja,

hormônio do crescimento e serotonina) (BHAT *et al.*, 2006).

Um estudo caso-controle realizado com prematuros de muito baixo peso ao nascer mostrou que a incidência de dano cerebral moderado a grave varia de 15% a 25% e que problemas comportamentais e perda de habilidades acadêmicas estão presentes em 40% dos indivíduos (HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005). Danos cerebrais podem acarretar atraso nas habilidades cognitivas, disfunção do sistema motor, dificuldades de aprendizado e paralisia cerebral, e pouco mais de 50% dos bebês prematuros podem precisar de suporte educacional especial e serviços de saúde mental (CATTANEO *et al.*, 2007; HOPPENBROUWERS *et al.*, 2005). As sequelas do neurodesenvolvimento surgem principalmente do fato de que essas crianças nasceram no final do segundo e início do terceiro trimestre da gravidez, período durante o qual o córtex cerebral e a rede subcortical não estão maduros e a organização neuronal do lobo frontal ainda não ocorreu (KLEBERG *et al.*, 2002). Entre essas sequelas se encontram alterações na resposta à dor, pois exposições nociceptivas repetidas estão associadas a uma regulação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que deixa de responder à morfina, embora também possa haver menor resposta do cortisol ao estresse (ALS *et al.*, 2005; BUTLER; ALS, 2008). Os procedimentos invasivos e os estressores associados à UTIN diferem dramaticamente da experiência no ambiente uterino, e é possível que tal experiência possa levar a comportamentos aversivos mais tarde na vida (ALS, 1998; ALS *et al.*, 2005). Além disso, a hospitalização pro-

longada, a prematuridade e a separação do bebê de sua família, principalmente da mãe, podem ser fatores de risco que levam a interferências negativas na formação de quadros emocionais e vínculos, o que pode afetar o desenvolvimento emocional posterior (BERTELLE *et al.*, 2005; BONAN *et al.*, 2015).

Als *et al.* (1998) postulam que o programa de atendimento humanizado ao prematuro desenvolvido pelo Programa de Avaliação e Cuidado do Desenvolvimento Individualizado do Recém-Nascido (NIDCAP) pode proporcionar melhores condições para o seu desenvolvimento na UTIN, como redução do tempo de ventilação, alimentação precoce, tempo de internação reduzido, melhores condições de sono, melhor desempenho comportamental e neurodesenvolvimental. Poucos estudos analisaram os efeitos dos métodos de cuidado humanizado no desenvolvimento do sono de bebês prematuros. Diferenças significativas são notadas em alguns estudos entre indivíduos em atendimento individualizado do NIDCAP e aqueles que foram atendidos em UTIN tradicional, principalmente nas áreas de desenvolvimento psicomotor analisadas por meio do eletroencefalograma (EEG) e Escalas de Bayley de Desenvolvimento Infantil. Os resultados desses estudos indicam maiores diferenças cognitivas do que motoras entre os grupos, com pior desempenho cognitivo no grupo de cuidados clássicos (AZEVEDO; DAVID; XAVIER, 2011).

1. Considerações finais

O perfil de sono pode ser usado para medir a maturação do SNC e ain-

da é pouco explorado tanto em situações clínicas quanto em pesquisas, em parte por falta de conhecimento sobre o que cada um dos indicadores pode significar. No entanto, nas últimas décadas, o avanço da polissonografia permitiu a exploração do desenvolvimento neural específico em crianças recém-nascidas, em especial as prematuras. Neste capítulo, pôde-se perceber que o recém-nascido apresenta um padrão diferenciado do sono e a experiência de dor pode alterar este padrão delicado e complexo com consequências a longo prazo a serem decifradas.

O bebê prematuro apresenta um padrão de maturação tardia para os principais indicadores do sono devido à condição de seu SNC ao nascimento e a interação deste com as adversidades do ambiente hospitalar. O acompanhamento do desenvolvimento de crianças participantes de programas como o Método Canguru, que visam minimizar o impacto negativo da hospitalização e da experiência de dor, tem mostrado ganhos, como melhor desenvolvimento neurofisiológico, aumento do período ininterrupto de sono calmo, diminuição da quantidade de sono indeterminado, latência do sono e diminuição do número de apneias. No entanto, estudos longitudinais devem ser realizados para verificar o impacto de longo prazo da dor sobre o sono e o desenvolvimento infantil.

Referências

ALS, H. Developmental care in the newborn intensive care unit. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 10, n. 2, p. 138–142, abr. 1998.

ALS, H. *et al.* The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): Furthering the understanding and measurement

of neurodevelopmental competence in preterm and full-term infants. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 11, n. 1, p. 94–102, fev. 2005.

AXELIN, A. *et al.* Effects of pain management on sleep in preterm infants. *European Journal of Pain*, v. 14, n. 7, p. 752–758, ago. 2010.

AZEVEDO, V. M. G. DE O.; DAVID, R. B.; XAVIER, C. C. Cuidado mãe canguru em recém-nascidos pré-termo sob suporte ventilatório: avaliação dos estados comportamentais. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 11, n. 2, p. 133–138, jun. 2011.

BARNES, C. R.; ADAMSON-MACEDO, E. N. Perceived Maternal Parenting Self-Efficacy (PMP S-E) tool: development and validation with mothers of hospitalized preterm neonates. *Journal of Advanced Nursing*, v. 60, n. 5, p. 550–560, dez. 2007.

BEGUM, E. ARA *et al.* Emergence of physiological rhythmicity in term and preterm neonates in a neonatal intensive care unit. *Journal of Circadian Rhythms*, v. 4, n. 0, p. 11, 11 set. 2006.

BERTELLE, V. *et al.* Sleep of preterm neonates under developmental care or regular environmental conditions. *Early Human Development*, v. 81, n. 7, p. 595–600, jul. 2005.

BHAT, R. Y. *et al.* Effect of Prone and Supine Position on Sleep, Apneas, and Arousal in Preterm Infants. *Pediatrics*, v. 118, n. 1, p. 101–107, 1 jul. 2006.

BHATIA, J. Current Options in the Management of Apnea of Prematurity. *Clinical Pediatrics*, v. 39, n. 6, p. 327–336, jun. 2000.

BHUSHAN, B. *et al.* Total Sleep Time and BMI z-score Are Associated with Physical Function Mobility, Peer Relationship, and Pain Interference in Children Undergoing Routine Polysomnography: A PROMIS

- Approach. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 15, n. 04, p. 641–648, 15 abr. 2019.
- BONAN, K. C. S. DE C. *et al.* Sleep deprivation, pain and prematurity: a review study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 2, p. 147–154, fev. 2015.
- BRANDON, D. H.; HOLDITCH-DAVIS, D.; WINCHESTER, D. M. Factors affecting early neurobehavioral and sleep outcomes in preterm infants. *Infant Behavior and Development*, v. 28, n. 2, p. 206–219, jun. 2005.
- BUTLER, S.; ALS, H. Individualized developmental care improves the lives of infants born preterm. *Acta Paediatrica*, v. 97, n. 9, p. 1173–1175, set. 2008.
- CASTRAL, T. C. *et al.* The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *European Journal of Pain*, v. 12, n. 4, p. 464–471, maio 2008.
- CATTANEO, A. *et al.* Recommendations for the implementation of Kangaroo Mother Care for low birthweight infants. *Acta Paediatrica*, v. 87, n. 4, p. 440–445, 2 jan. 2007.
- HOPPENBROUWERS, T. *et al.* Sleep Architecture in Term and Preterm Infants Beyond the Neonatal Period: The Influence of Gestational Age, Steroids, and Ventilatory Support. *Sleep*, v. 28, n. 11, p. 1428–1436, nov. 2005.
- IM, H.; KIM, E.; CAIN, K. C. Acute effects of Yakson and Gentle Human Touch on the behavioral state of preterm infants. *Journal of Child Health Care*, v. 13, n. 3, p. 212–226, set. 2009.
- KAHN, A. *et al.* Normal Sleep Architecture in Infants and Children. *Journal of Clinical Neurophysiology*, v. 13, n. 3, p. 184–197, maio 1996.
- KLEBERG, A. *et al.* Indications of improved cognitive development at one year of age among infants born very prematurely who received care based on the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). *Early Human Development*, v. 68, n. 2, p. 83–91, jul. 2002.
- LEE-CHIONG, T. L. *Sleep: a comprehensive handbook*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2006.
- LEWIN, D. S.; DAHL, R. E. Importance of Sleep in the Management of Pediatric Pain. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, v. 20, n. 4, p. 244–252, ago. 1999.
- MIRMIRAN, M.; ARIAGNO, R. L. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Seminars in Perinatology*, v. 24, n. 4, p. 247–257, ago. 2000.
- PEIRANO, P. D.; ALGARÍN, C. R. Sleep in brain development. *Biological Research*, v. 40, n. 4, p. 471–478, 2007.
- POPPERT CORDTS, K. M. *et al.* Sleep Measure Validation in a Pediatric Neurocritical Care Acquired Brain Injury Population. *Neurocritical Care*, v. 33, n. 1, p. 196–206, ago. 2020.
- RIVKEES, S. A. Developing Circadian Rhythmicity in Infants. *Pediatrics*, v. 112, n. 2, p. 373–381, 1 ago. 2003.
- SCHER, M. S. *et al.* Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clinical Neurophysiology*, v. 120, n. 10, p. 1812–1818, out. 2009.
- SCHER, M. S. *et al.* Physiologic Brain Dysmaturity in Late Preterm Infants. *Pediatric Research*, v. 70, n. 5, p. 524–528, nov. 2011.
- SPEHAR, M. C.; SEIDL, E. M. F. Percepções maternas no Método Canguru: contato pele a pele, amamentação e autoeficácia. *Psicologia em Estudo*, v. 18, n. 4, p. 647–656, dez. 2013.
- THIRIEZ, G. *et al.* Decreased spontaneous arousability in preterm newborns with

impaired neurological outcome: Arousability in preterm newborns. *Journal of Sleep Research*, v. 21, n. 5, p. 552–560, out. 2012.

VAN DEN HOOGEN, N. J. *et al.* Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 24, n. 4, p. 101012, ago. 2019.

WHIBLEY, D. *et al.* Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation. *The Clinical Journal of Pain*, v. 35, n. 6, p. 544–558, jun. 2019.

CAPÍTULO 17**DOR CRÔNICA NO PERÍODO NEONATAL: ELA EXISTE?**

José Alfredo Lacerda de Jesus

Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasil
Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brasil

1. Existe dor crônica no recém-nascido?

Até meados dos anos 1980 acreditava-se que o recém-nascido não apresentava dor. O avanço da medicina neonatal a partir de então permitiu a sobrevivência de recém-nascidos extremamente prematuros. Inúmeras pesquisas elucidaram a neurobiologia da dor em prematuros extremos (FITZGERALD; LYNN, 1977; FITZGERALD; MILLARD; MACINTOSH, 1988). Outras propuseram a aplicação de códigos de expressão facial, já utilizados em adultos, para avaliação de dor em recém-nascidos através das escalas *Neonatal Facial Coding System* (NFCS) e *Neonatal Infant Pain System* (NIPS), bem como demonstraram os mecanismos do impacto da dor sobre o desenvolvimento cerebral (GRUNAU *et al.*, 2006; GRUNAU; CRAIG, 1987; GRUNAU; WHITFIELD; PETRIE, 1994; LAWRENCE *et al.*, 1993) inúmeras outras escalas de avaliação de dor nessa faixa etária da vida corroboraram a percepção da resposta dolorosa pelo recém-nascido, mesmo que extremamente prematuro. Contudo, a maioria das escalas de dor conhecidas foram aplicadas em contexto de resposta comportamental ou fisiológica a um procedimento agudo, como punção capilar ou venosa, ou em situações de procedimentos repetidos e continuados, como intubação traqueal, aplicação de cateteres venosos, arteriais e sondas, e procedimentos cirúrgicos

que ocorrem com grande frequência em recém-nascidos graves em ambiente de unidades de terapia intensiva neonatal (CRUZ; FERNANDES; OLIVEIRA, 2016). Muito do que se conhece a respeito da percepção dolorosa em recém-nascidos prematuros e de termo deve-se aos estudos de Ruth Grunau e um grande número de colaboradores (GRUNAU, 2020). Eles caracterizaram e diferenciaram as respostas dolorosas dos pontos de vista comportamental, hormonal e autonômico entre recém-nascidos de termo e prematuros, e surpreendentemente concluíram que a resposta dolorosa não era proporcional à extensão da injúria, mas à acumulação quantitativa e temporal dos estímulos, e que estes estariam relacionados com a hipersensibilidade tardia e alterações do neurodesenvolvimento e do comportamento na infância (GRUNAU *et al.*, 2006, 2009; GRUNAU; WHITFIELD; PETRIE, 1994).

Em geral, um recém-nascido saudável, pela própria natureza de ser não verbal, se expressa frente a um estímulo doloroso pelo choro e atividade facial e motora. Por outro lado, o recém-nascido extremamente prematuro ou gravemente enfermo não apresenta uma resposta comportamental exuberante ou mesmo não a apresenta. Nessa situação, resta ao profissional de saúde se valer de alterações em marcadores biológicos (variações na frequência cardíaca e saturação de oxigênio) e do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (cortisol) como expressões de estresse e dor. Cabe ressaltar que a avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal é difícil na prática ser avaliado em tempo real, a não ser em ambiente de pesquisa, (DE JESUS *et al.*, 2011; GRUNAU

et al., 2005). Após quatro décadas da definição inicial de dor e da sua aceitação universal, embora com questionamentos, a Associação Mundial para o Estudo da Dor a redefiniu em 2020 como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou parecendo associada com dano tecidual atual ou potencial”, acompanhada de uma série de notificações, entre as quais a de que a incapacidade verbal de comunicação não negaria a possibilidade do ser animal experienciá-la (RAJA *et al.*, 2020, p. 1).

Sabe-se muito acerca da resposta dolorosa aguda, continuada e persistente nos diversos grupos etários e nas diversas situações clínicas onde é avaliada. Lamentavelmente, ainda não se chegou a uma conclusão acerca da definição para dor crônica em recém-nascidos (PILLAI RIDDELL *et al.*, 2009). Como para adultos, a Sociedade Americana de Dor define-a em crianças maiores pelo critério temporal, como dor que persiste além de três meses após uma injúria tecidual, tempo esse esperado para a sua cura física, e em geral manifestada como dor musculoesquelética, dor abdominal e cefaleia (VAN GANZEWINKEL *et al.*, 2014). Aplicando esse critério, nenhum recém-nascido teria dor crônica, uma vez que tal período de vida se estende do nascimento até o 28º dia de vida pós-natal. Turki e Okifuji (2009) propuseram um modelo conceitual para adultos no qual dor aguda e dor crônica seriam representadas pelas dimensões de tempo decorrido e do nível da injúria. Um curto período de dor com uma lesão altamente injuriante refletiria dor aguda, enquanto uma dor de longa duração com uma lesão pouco injuriante repre-

sentaria dor crônica (TURKI; OKIFUJI, 2009), mas não existe literatura científica validando esse conceito em recém-nascidos (PILLAI RIDDELL *et al.*, 2009; VAN GANZEWINDEL *et al.*, 2014).

Um estudo qualitativo europeu, baseado em um painel realizado em três etapas, solicitou a profissionais de saúde com experiência em dor em recém-nascidos e crianças, e pais com filhos internados em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal e em Unidades de Bebês Prematuros que respondessem a três questões abertas: i) Qual é a definição de dor crônica no recém-nascido? ii) Quais são os sinais e sintomas? e iii) Quais são as causas de dor crônica no recém-nascido? Não foram declarados pelos participantes sinais de dor associados à proximidade ou ao distanciamento do evento doloroso, bem como associação à causa específica, porém eventos não-dolorosos estressantes puderam ser percebidos como dor de natureza crônica. Sinais e sintomas específicos não puderam ser identificados e epidermólise bolhosa, síndrome da pele escaldada, artrite séptica, isquemia e necrose tecidual, queimadura de pele por álcool, lesões nervosas e sensação de dor recorrente foram mencionados como possíveis causas para dor crônica. Os autores discutem que o estudo rendeu interessantes declarações a respeito da definição de dor crônica no recém-nascido, entretanto não ficou claro se estas podem ser aplicadas para dor continuada, dor persistente ou dor prolongada e algumas delas estavam em linha com a definição para dor crônica em adultos. Infelizmente, nenhum pai participou da terceira etapa do painel e a taxa de de-

sistência de profissionais médicos foi de 89%. Como conclusão, os autores declararam que o estudo não apoiou o critério temporal na definição, que o inadequado manejo da dor e o cuidado intensivo neonatal são fatores de risco para o desenvolvimento de um estado de “dor crônica” e que instrumentos desenvolvidos para avaliar dor aguda são inadequados para avaliar dor crônica, bem como a necessidade de mais discussão e pesquisa para estreitar ou rejeitar essas hipóteses (VAN GANZEWINDEL *et al.*, 2014).

Um outro estudo reuniu 45 experientes profissionais recrutados de Unidades de Cuidados Neonatais de nível terciário com a finalidade de definir e avaliar parâmetros de avaliação de dor crônica em recém-nascidos. A questão mais duvidosa foi se dor prolongada iatrogênica, normalmente induzida e mantida por procedimentos médicos, pode ser considerada dor crônica. Os autores concluem que possíveis indicadores comportamentais de dor crônica neonatal incluem inabilidade para se organizar, menor responsividade ao contato social, expressão facial de desconforto, aumento da tensão corporal, hipersensitividade ou habituação ao estímulo doloroso agudo, desregulação do sono e dos padrões alimentares, e que esses indicadores diferem significativamente daqueles tradicionalmente utilizados para medir dor aguda (PILLAI RIDDELL *et al.*, 2009). Adicionalmente, esses autores concluíram que definir dor crônica no recém-nascido por critério temporal ou por resposta persistente a procedimentos repetidos, como ocorre frequentemente em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, é controverso.

2. Considerações finais

Embora indicadores utilizados nas escalas de avaliação da dor aguda venham sendo utilizados na avaliação além da dor procedural, a falta de um núcleo de indicadores consistentes reflete na discordância para delineações temporais na avaliação da dor aguda *versus* crônica no período neonatal. De tudo o que foi dito, conclui-se que não existe uma forma clara de diferenciar uma dor persistente ou prolongada da dor crônica nesse período especial da vida sem que se estabeleça o contexto clínico e ambiental em que determinado neonato está sendo manejado. Esse debate enfatiza a urgente necessidade de definir o “status” de dor além daquela considerada aguda ou procedural, porque sem essa avaliação segura o tratamento correto pode não ser assegurado.

Referências

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

DE JESUS, J. A. L. *et al.* Heart rate, oxygen saturation, and skin conductance: A comparison study of acute pain in Brazilian newborns. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. *Anais [...]*, 2011.

FITZGERALD, B. Y. M.; LYNN, B. The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. *Journal of Physiology*. v. 265, n. 2, p. 549–563, 1977.

FITZGERALD, M.; MILLARD, C.; MACINTOSH, N. Hyperalgesia in Premature Infants. *The Lancet*, v. 331, n. 8580, p. 292, 1988.

GRUNAU, R. E. Personal perspectives: Infant pain—A multidisciplinary journey. *Paediatric and Neonatal Pain*, v. 2, n. 2, p. 50–57, 2020.

GRUNAU, R. E. *et al.* Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*, v. 113, n. 3, p. 293–300, 2005.

GRUNAU, R. E. *et al.* Biobehavioural reactivity to pain in preterm infants: A marker of neuromotor development. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 48, n. 6, p. 471–476, 2006.

GRUNAU, R. E. *et al.* Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*, v. 143, n. 1–2, p. 138–146, 2009.

GRUNAU, R. V. E.; CRAIG, K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, v. 28, n. 3, p. 395–410, 1987.

GRUNAU, R. V. E.; WHITFIELD, M. F.; PETRIE, J. H. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain*, v. 58, n. 3, p. 341–346, 1994.

LAWRENCE, J. *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network: NN*, v. 12, n. 6, p. 59–66, 1993.

PILLAI RIDDELL, R. R. *et al.* Chronic Pain in Hospitalized Infants: Health Professionals’ Perspectives. *Journal of Pain*, v. 10, n. 12, p. 1217–1225, 2009.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain*, v. Publish Ah, n. 00, 2020.

TURKI, D.; OKIFUJI, A. Pain terms and taxonomies of pain. *In: FISHMAN, S. M.; BALLANTYNE, J. C.; RATHMELL, J. P. Management of Pain*, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

VAN GANZEWINDEL, C. J. *et al.* Chronic pain in the Newborn: Toward a definition. *Clinical Journal of Pain*, v. 30, n. 11, p. 970–977, 2014.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ter organizado este trabalho possibilitou-nos conhecer de forma mais aprofundada sobre como o ser humano, desde a vida fetal, passando pelo período neonatal até atingir sua maturidade funcional, organiza seu sistema nociceptivo e o capacita a responder a um estímulo agressivo externo, como sendo um quinto sinal vital, bem como ajuda a entender como essa resposta, a princípio protetora, pode repercutir negativamente sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, o sono e o comportamento de um indivíduo.

Conhecer um pouco da história da dor, sobre o desenvolvimento do sistema nociceptivo, como reage diferentemente à resposta dolorosa apresentada pelo adulto, o modo como se pode avaliar essa resposta, seja ela fisiológica e baseada principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, seja comportamental, com as diversas escalas unidimensionais ou multidimensionais, e atualizar sobre o manejo clínico, tanto como medidas não farmacológicas quanto farmacológicas em recém-nascidos em distintas situações clínicas, têm como desfecho principal a oportunidade da prevenção de sequelas neuropsicológicas futuras, como também contribui firmemente para uma maior humanização da assistência neonatal.

Esperamos que este livro tenha contribuído para o seu aperfeiçoamento profissional no cuidado ao neonato exposto a uma experiência estressante dolorosa.

Os organizadores

ÍNDICE REMISSIVO

#

β-endorfina 36

A

adaptação 90, 100, 101, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 139, 145, 182, 188, 229

adenosina 60

adolescente 17, 74, 83, 95, 103, 217, 227, 239, 241, 248, 275, 285, 5, 8, 9, 10

albumina 200, 232

amamentação 83, 101, 105, 231, 244, 245, 246, 248, 258, 261, 265, 271, 282

AMDA 98

NMDA 98, 107, 137, 139, 214

analgesia 18, 22, 41, 42, 56, 59, 63, 64, 68, 70, 75, 76, 77, 93, 101, 102, 105, 106, 118, 150, 151, 159, 162, 163, 168, 182, 183, 186, 187, 189, 195, 196, 199, 201, 202, 204, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 233, 234, 235, 236, 237, 248, 251, 254, 257, 260, 265, 266, 268, 269, 271, 14

anestesia 30, 56, 60, 63, 64, 65, 68, 76, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 212, 213, 234, 14

analgésico 19, 21, 23, 32, 86, 101, 102, 103, 118, 119, 176, 193, 194, 211, 222, 233, 234, 235, 236, 245, 246, 247, 248, 255, 258, 260, 271, 272

analgésicos 19, 21, 102, 103, 119, 176, 193, 194, 211, 222, 233, 234, 236, 245, 246, 248, 258, 271

ansiedade 18, 19, 21, 84, 85, 87, 88, 103, 110, 119, 121, 122, 123, 125, 229, 279

anti-inflamatório 147, 222, 233, 271
 avaliação 17, 18, 19, 20, 21,
 22, 23, 24, 35, 48, 61,
 67, 68, 70, 75, 76, 111,
 112, 116, 120, 173, 174, 175,
 176, 177, 178, 179, 180, 181,
 182, 184, 185, 186, 187, 191,
 192, 193, 194, 195, 196, 197,
 199, 203, 209, 210, 221, 228,
 229, 243, 248, 250, 253, 261,
 262, 263, 264, 266, 268, 269,
 270, 271, 273, 280, 281, 285,
 286, 287, 288, 171, 14

B

bainha de mielina 51

C

catastrofização 76, 104, 122, 124,
 125

coactions 27

córtex somatossensorial 57, 71, 74,
 109, 217

cortisol 36, 61, 85, 86, 87,
 88, 90, 91, 92, 245, 259,
 271, 280, 286, 288

ocitocina 90

cortisona 90

D

dor crônica 89, 110, 111, 112, 114,
 116, 118, 119, 120, 122, 123,
 124, 125, 128, 132, 136, 138,
 146, 147, 220, 234, 236, 270,
 285, 286, 287, 288, 15

dor visceral 98, 138, 217, 218, 219,
 221, 222, 14

E

eixo HHA, eixo HPA 39, 84, 85,
 86, 87, 88, 89, 90, 91,
 105, 218, 219, 294

eixo hipotálamo-hipófise-adrenal 36,
 192, 218, 280, 291

eletroencefalograma 59, 60, 102,
 105, 276, 280

emoção 98, 133, 139, 140, 145,
 175

emoções 18, 21, 22, 35,
 73, 86, 88, 96, 110, 121,
 123, 125, 173,

empatia 23, 123, 124

epigenética 32, 35, 84, 89, 91,
 7

equilíbrio 27, 28, 31, 32, 36,
 37, 39, 40, 41, 73, 132,
 240, 255

escala NFCS 178, 259

NIPS 177, 178, 180, 185, 194,
 195, 209, 210, 229, 270, 285

PIPP 53, 177, 178, 181, 182,
 185, 187, 189, 194, 195, 209,
 210, 229, 236, 256, 257, 261,
 270

CRIES 177, 195, 209, 210, 229,
 236

COMFORTneo 210, 221

N-PASS 177, 178, 183, 184, 185,
 186, 188, 195, 197, 209, 210,
 229

espasmo 126, 179

espasmos 126, 179

estresse 18, 31, 36, 61, 63,
 83, 84, 86, 87, 88, 89,
 90, 91, 96, 98, 102, 103,
 105, 121, 123, 124, 137, 147,
 176, 184, 193, 194, 218, 219,
 229, 234, 243, 245, 256, 280,
 286, 14, 5, 7, 12

exteroceptiva 47

F

farmacocinética 200, 201, 202, 204,
 209, 211, 213, 233, 235, 271

fármacos 19, 199, 200, 201, 202, 209, 211, 212, 222, 236, 271

fatores 18, 21, 30, 60, 74, 89, 95, 97, 98, 102, 103, 104, 110, 111, 114, 120, 121, 122, 124, 125, 131, 137, 147, 201, 203, 218, 242, 245, 248, 262, 264, 267, 270, 277, 280, 287

fenômeno 17, 18, 20, 24, 30, 68, 95, 97, 103, 117, 137, 138, 176, 177, 187, 192, 269

fenótipo 88, 89, 99, 102

fibras aferentes A δ 47, 109

fibras aferentes C 47, 109

H

habituação 52, 95, 96, 99, 101, 102, 104, 105, 108, 242, 269, 287, 14

hipersensitividade 60, 287

hipoalgesia 117, 118, 119, 120, 138

I

iatrogenia 96

idoso 17, 74, 222

imunoglobulina A 32, 36, 89

IgA 17, 18, 21, 24, 29, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 47, 50, 56, 62, 63, 64, 68, 71, 73, 86, 89, 97, 98, 99, 101, 102, 104, 105, 106, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 120, 121, 124, 125, 127, 130, 139, 140, 142, 143, 147, 162, 167, 193, 200, 206, 220, 221, 222, 230, 232, 233, 246, 259, 262, 279,

imunoglobulina secretora A 40

IgAs 35, 40, 110,

indicador fisiológico 180

inibição neural 34

instrumentos unidimensionais 23

bidimensionais 130, 132

multidimensionais 19, 23, 48, 68, 176, 291

interleucina 118

interoceptiva 47

M

manejo 17, 18, 20, 24, 31, 51, 52, 64, 75, 102, 105, 106, 174, 199, 221, 222, 227, 229, 231, 242, 243, 244, 245, 248, 253, 254, 255, 256, 257, 262, 265, 266, 271, 287, 291, 225, 15

maturação 30, 31, 32, 34, 36, 48, 52, 56, 57, 58, 60, 62, 63, 65, 73, 90, 97, 200, 202, 209, 218, 275, 276, 278, 280, 281

medidas de alívio 191

de conforto 175, 191, 230, 247, 254

mesencéfalo 97, 117

método canguru 83, 241, 244, 249, 250, 254, 263, 271, 281, 282, 10, 11, 12

modelo biopsicossocial 18, 120, 125

modulação 49, 51, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 69, 95, 115, 117, 119, 147, 255, 271, 14

morbidade 17, 119, 175, 192, 204, 221, 222, 233, 268, 269, 278

N

neuroarqueologia 27, 28, 29, 33, 34, 39, 41, 13

neurodesenvolvimento 24, 28, 31, 38, 48, 50, 76, 83, 84, 91, 277, 279, 280, 286, 14, 5, 9

NIRS 70, 71

nociceptivo 21, 31, 35, 47, 48,
50, 51, 52, 55, 56, 57,
58, 59, 62, 63, 65, 69,
70, 72, 75, 96, 98, 100,
102, 103, 104, 105, 109, 110,
113, 114, 115, 116, 117, 119,
120, 126, 127, 128, 130, 131,
132, 133, 134, 136, 137, 139,
145, 174, 176, 177, 203, 217,
218, 220, 228, 244, 267, 291, 13

nociceptivos 21, 31, 47, 48,
50, 55, 58, 59, 62, 69,
70, 72, 75, 96, 98, 102,
104, 105, 110, 114, 116, 120,
126, 127, 130, 131, 132, 133,
134, 136, 137, 139, 217, 228,
244, 13

nociceptor 30, 38, 57, 64, 69,
98, 99, 103, 107, 108, 109,
126, 137, 151, 160, 169, 217,
259, 267

nociceptores 30, 38, 57, 64,
69, 98, 99, 103, 109, 126,
137, 217, 259, 267

noradrenalina 61, 118

P

plasticidade 34, 62, 75, 91, 100,
104, 134, 138, 139, 219, 279

potencial de ação 49, 57, 69, 96
prevenção 55, 91, 146, 192, 195,
213, 239, 242, 244, 245, 246,
247, 248, 253, 254, 255, 256,
265, 291, 10

procedimento doloroso 52, 98, 176,
192, 194, 245, 258, 260

invasivo 56, 62, 71, 74, 75,
87, 96, 174, 180, 227, 241,
244, 257, 258, 259, 261, 271,
272, 280

proprioceptiva 47, 116, 127

psicofísica 20

Q

queimadura 20, 287

R

Reflexo de Hoffman 114

regeneração 118, 144, 147, 279

ressonância magnética 39, 73, 76,
103, 145, 193

ressonância magnética funcional 73,
193

S

sensitização 52, 95, 96, 97, 98,
99, 100, 101, 102, 103, 104,
105, 106, 121, 122, 127, 131,
134, 136, 137, 138, 139, 145,
269, 14

sistema límbico 58, 61, 64, 69,
96, 97

sistema nervoso central 20, 31, 47,
56, 57, 91, 99, 109, 118,
120, 136, 138, 143, 173, 192,
195, 201, 222, 227, 256, 275

SNC 47, 51, 56, 57, 58,
60, 99, 192, 200, 201, 203,
227, 275, 276, 278, 280, 281

sistema nervoso periférico 47, 48,
57, 69

SNP 47, 51, 57

sucção não-nutritiva 244, 246, 247

T

terminações nervosas livres 49, 50,
51

transdução 49, 69

tratos 49, 51, 58, 88, 91,
99, 109, 217, 218

trauma 18, 86, 87, 92, 94,
155, 161, 220

tronco cerebral 49, 50, 57, 70,
117, 128, 218, 276

TSST-C 87, 88

U

UTIN 30, 31, 83, 84, 87,
88, 91, 96, 98, 101, 110,
160, 169, 191, 192, 193, 194,
227, 228, 231, 234, 235, 236,
239, 240, 241, 242, 243, 244,
245, 246, 251, 264, 268, 269,
277, 278, 279, 280, 281

V

via espino-reticular 97
via opioide 99
vias 30, 36, 38, 48, 49, 50,
51, 56, 57, 58, 59, 62,
64, 70, 72, 96, 97, 100,
102, 105, 110, 113, 114, 115,
119, 135, 136, 144, 147, 199,
209, 217, 218, 232, 267, 276, 278

A Editora UnB é filiada à



Este livro foi composto em Jost e Ten Oldstyle.

Este livro apresenta o estado da arte sobre a dor no feto e no recém-nascido prematuro e o de termo. Ele tem a meta de cooperar com a difícil tarefa de compreender o fenômeno do processamento da informação dolorosa em seres humanos numa faixa etária tão especial do desenvolvimento neurológico e busca ajudar os pequenos pacientes, seus pais e as equipes de saúde que os acompanham a passar pela experiência dolorosa com o menor impacto negativo possível. Logo, esta é uma publicação abrangente que inclui os primórdios neuroarqueológicos e filogenéticos da formação do sentido e da percepção da dor e sua importância na configuração da mente humana, sobre o quão precoce o registro nociceptivo começa a interferir na arquitetura cerebral, e qual é a resposta da ciência e da prática clínica no Brasil e no mundo sobre a dor na criança muito pequena e as perspectivas futuras de pesquisa e tratamento. A publicação cobre quatro seções sobre os mecanismos da dor, o impacto da experiência dolorosa em curto e longo prazo, a avaliação e o manejo clínico da dor. Foram reunidos pesquisadores e clínicos do Brasil e de outros países com sólida contribuição para esta área. Os autores colaboradores são médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, engenheiros biomédicos, que se destacam por excelência em suas áreas de pesquisa e prática clínica, além da contribuição também importante de jovens cientistas apaixonados pela área de pesquisa em dor nos neonatos. Este livro conta com representações de diferentes países dentre eles Austrália, Brasil, Canadá e Inglaterra. O Brasil está representado em diferentes estados e regiões incluindo Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste. Espera-se com isso preencher uma importante lacuna no Brasil com este guia para os profissionais e interessados em geral no estudo da dor no recém-nascido. Boa leitura,

José Alfredo Lacerda de Jesus e Rosana Maria Tristão
Organizadores