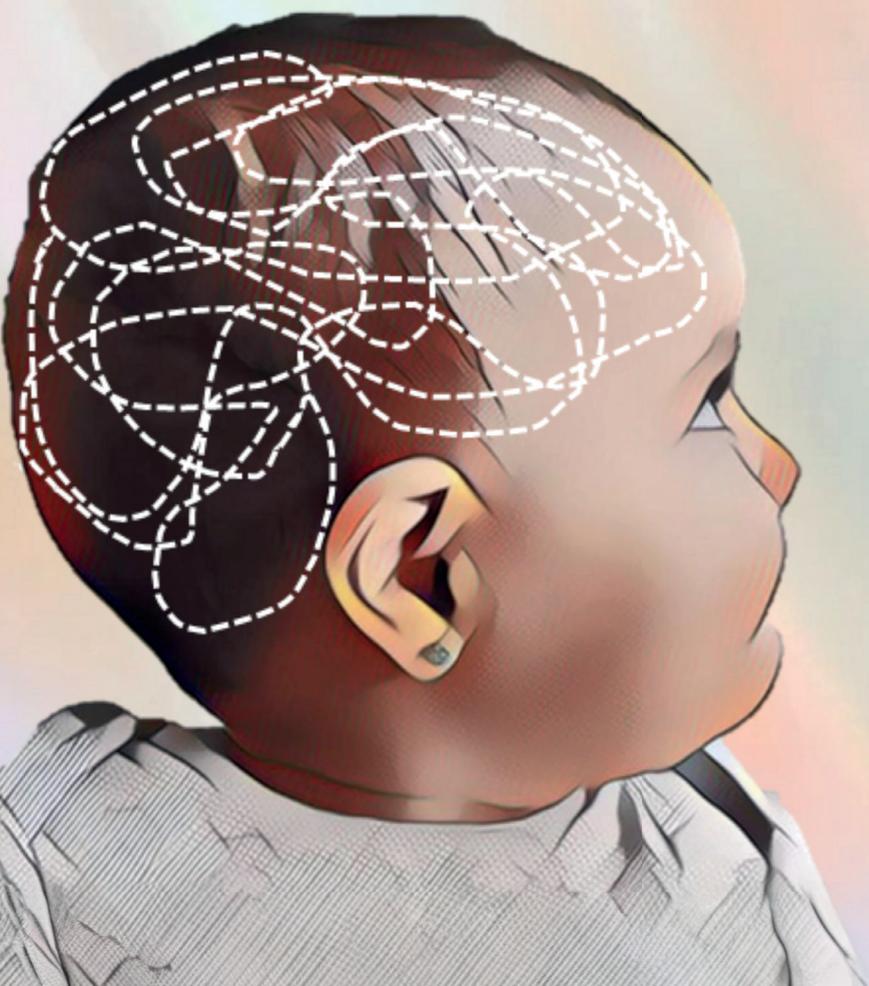


José Alfredo Lacerda De Jesus
Rosana Maria Tristão
(organizadores)

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**

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

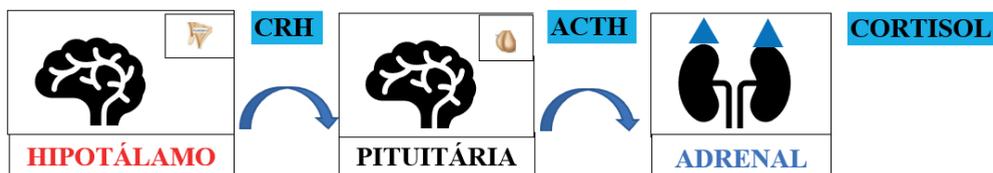
sistemas principais: (i) sistema nervoso simpático (SNS), culminando na liberação de norepinefrina e epinefrina; (ii) eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), resultando na produção de cortisol. A ativação do SNS é uma resposta mais rápida do nosso organismo, enquanto a do eixo HHA é uma resposta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

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