

DOR FETAL

Mecanismos Neurobiológicos e Consequências

Nuno GONÇALVES, Sandra REBELO, Isaura TAVARES

RESUMO

Com o crescente número de situações potencialmente dolorosas para o feto, aumentou a relevância de questões relacionadas com a existência de dor fetal, com consequências para o desenvolvimento futuro e sobre a forma segura de analgesiar o feto. Na tentativa de estabelecer se o feto é capaz de perceber conscientemente estímulos dolorosos tem-se recorrido a diversas abordagens. Estudos neurobiológicos indicam que, a partir das 30 semanas, o feto tem capacidade anatômica e funcional para sentir dor. Apesar de não comprovarem inequivocamente que o feto sente dor, as manifestações do *stress* por ela induzido ocorrem a partir das 16 semanas, revelando activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo e alterações hemodinâmicas. Em prematuros, detectaram-se respostas a estímulos dolorosos através do aumento de adrenalina, noradrenalina e cortisol na circulação, ocorrência de reflexos motores e reacções faciais.

As respostas referidas podem estar associadas a consequências a nível do neurodesenvolvimento. Recém-nascidos pré-termo submetidos têm respostas substancialmente alteradas quando futuramente são expostos à estimulação dolorosa. Recém-nascidos de termo, expostos a *stress* extremo durante o parto ou submetidos a cirurgia, reagem de forma mais intensa a procedimentos nociceptivos. Como mecanismos neurobiológicos subjacentes apontam-se a sensibilização central e a imaturidade dos mecanismos de inibição da transmissão nociceptiva.

Os resultados dos estudos de dor fetal têm sido utilizados para definir como e quando analgesiar o feto. Os dados resumidos neste trabalho mostram a necessidade de aprofundar os estudos neurobiológicos e clínicos da dor fetal para perceber de que modo o feto sente dor e o que se pode fazer para a evitar.

SUMMARY

FETAL PAIN

Neurobiological Causes and Consequences

The existence of putatively painful situations to the fetus demands a careful evaluation of the issue of fetal pain. Several indirect approaches are used to evaluate the existence of fetal pain. Neurobiological studies showed that from the 30th week on, the anatomical and physiological system for pain transmission is already developed, with the connections from the periphery to the cortex being successively established. Stress responses to a painful stimulation are complex but they can be detected from the 16th week on. There is activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, autonomic nervous system and hemodynamic changes in response to nociceptive stimulation. In prematures exposed to pain there are significant increases of adrenaline, noradrenaline and cortisol, hemodynamic changes, motor reflexes and facial reactions.

The changes induced by strong nociceptive stimulation of newborns have important postnatal consequences since they affect future reactions to noxious stimuli. Central sensitization and immaturity of the pain inhibitory system are the main neurobiological explanations for the increased pain.

N.G., S.R., I.T.: Laboratório de Biologia Celular e Molecular. Instituto de Biologia Molecular e Celular. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

I.T.: Instituto de Histologia e Embriologia, Instituto de Biologia Molecular e Celular. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

© 2010 CELOM

Detailed studies of the neurobiological mechanisms of the transmission of painful stimuli along with follow-up studies of the consequences of exposure to pain during the development of the fetus are necessary to fully understand fetal pain.

INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – *International Association for the Study of Pain*) como *uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a perigo real ou potencial de danos tecidulares*¹. Sendo uma experiência *emocional*, a sua ocorrência depende da percepção consciente do estímulo e da sua interpretação subjectiva levando à actividade cortical. Deste modo, a certeza absoluta da existência de dor requer que esta seja comunicada, de forma verbal ou não-verbal, pelo sujeito que a sente. Contudo, estes critérios da existência de dor excluem situações complexas como a dor em indivíduos não-conscientes, a dor neonatal ou a dor do animal de experiência. No caso particular do feto, incapaz de comunicar se e como percebe os estímulos periféricos, a existência de dor constitui uma incógnita a que se tem associado alguma investigação e muita controvérsia.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de técnicas imagiológicas, analíticas e cirúrgicas permitiu o acesso ao feto humano levando a que este seja sujeito a intervenções diagnósticas e terapêuticas invasivas durante a vida fetal. Por outro lado, registaram-se sucessivas alterações na legislação referente à interrupção voluntária da gravidez. As novas possibilidades diagnósticas conduziram ao aumento do número de abortamentos terapêuticos, nomeadamente por malformações fetais ou doença materna inviabilizante da gestação. Com o crescente número de situações potencialmente dolorosas para o feto, aumentou a relevância das questões relacionadas com a necessidade de estabelecer em que altura do desenvolvimento intrauterino se pode falar de dor fetal, esclarecer as consequências futuras da exposição precoce do feto à dor e de que forma segura se pode analgesiar o feto sem riscos para a mãe. Pelo exposto se compreende que a existência de dor fetal tem sido motivo de enorme interesse em diversas áreas da Medicina, como a Obstetrícia, a Bioética e a Anestesiologia.

Um contributo no esclarecimento da capacidade do feto sentir dor resultou de 1) estudos neurobiológicos do desenvolvimento dos sistemas de transmissão e modulação da dor; 2) dados sobre a activação do eixo hipotálamo-hipofisário em resposta à estimulação dolorosa, e 3) análise do comportamento de prematuros expostos à dor.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS

No adulto, as vias e estruturas necessárias para a percepção consciente da dor são os receptores periféricos, vias aferentes que conectam à medula espinhal, feixes que conduzem a informação nociceptiva até ao tálamo (feixe espinho-talâmico) e daí ao córtex somatossensitivo (feixe tálamo-cortical)². A informação nociceptiva é também processada por diversas estruturas supra-espinhais pertencentes ao sistema supra-espinhal de controlo da dor que, uma vez activado tem essencialmente uma função inibitória da transmissão da informação nociceptiva a partir da medula espinhal. Deste modo se compreende que a dor não seja apenas uma consequência passiva da transferência de um estímulo periférico até ao córtex cerebral, mas antes um processo activo, gerado na periferia e controlado centralmente num processo pleno de plasticidade e que não se restringe a áreas corticais³.

O estabelecimento das referidas vias anatómicas ocorre em idades gestacionais variáveis que não correspondem, necessariamente, ao seu início de actividade. Estruturas imaturas poderão encontrar-se activas e estruturas aparentemente desenvolvidas podem estar inactivas, como ocorre no sistema antinociceptivo de controlo da dor.

Estudos utilizando abordagens diversificadas determinaram a idade gestacional de desenvolvimento das referida inicialmente à sétima semana e encontram-se difundidos às 20 semanas, sendo que as fibras C (amielínicas) atingem o corno posterior da medula espinhal posteriormente às fibras A (mielínicas)⁴. As vias aferentes à medula espinhal desenvolvem-se entre as 10 e as 13 semanas, simultaneamente com as respostas espinhais reflexas. As conexões espinho-talâmicas começam a desenvolver-se às 14 semanas e estão completas às 20. O início do desenvolvimento das conexões talamocorticais ocorre pelas 17 semanas e prossegue entre as 26 e as 30. A função cortical, medida através de potenciais evocados, é detectada a partir das 29 semanas⁵.

Quando se analisa a actividade electroencefalográfica (Figura 1) é possível detectar respostas positivas a partir das 20 semanas, inicialmente de forma descontínua, tornando-se contínua, na fase de vigília, às 30 semanas.

Ciclos de sono-vigília encontram-se bem definidos às 30 semanas, sendo que a actividade electroencefalográfica começa a ser diferenciada, de forma grosseira, por volta

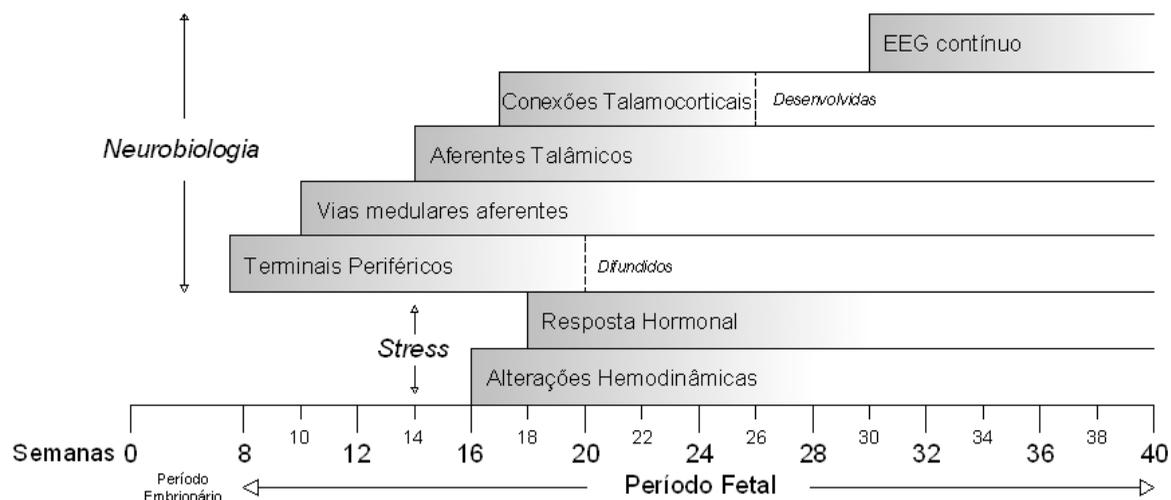


Fig. 1 – Marcos do desenvolvimento das estruturas e funções necessárias à percepção da dor

das 25 semanas. As reacções a estímulos tácteis são detectadas a partir das 28 semanas⁶. Em resumo, o conhecimento das etapas de desenvolvimento neurobiológico do sistema de transmissão da dor mostra que o desenvolvimento surge em etapas sucessivas, desde a periferia até níveis mais altos do neuroeixo.

Atendendo à visão clássica do papel do córtex cerebral na percepção da dor, diversos trabalhos têm abordado a neurobiologia do seu desenvolvimento. As primeiras células a ocupar o córtex durante a ontogenia do sistema nervoso central são os neurónios da placa subcortical que posteriormente formarão parte da substância branca e camadas corticais. Estes neurónios sofrem diferenciação entre as 17 e as 25 semanas e aparecem primariamente na região do córtex somatossensitivo⁷. Desempenham uma função transitória durante o desenvolvimento que envolve conexões aferentes e eferentes com o tálamo, recebendo pelas 18 semanas os primeiros aferentes na zona somatossensitiva⁸. Estes neurónios continuam a diferenciação após as 27 semanas e podem, ainda, ser observados no recém-nascido de termo⁷. A morfologia de neurónios da placa subcortical sugere que possam tratar-se tanto de interneurónios como de neurónios de projecção⁷. Porém, permanece por demonstrar a existência de sinapses funcionais, nomeadamente, entre os aferentes talâmicos e os neurónios da placa subcortical⁵.

Com base nos dados resumidamente apresentados conclui-se que, pelo menos a partir das 30 semanas, o feto tem capacidade anatómica e funcional para sentir dor. Os dados não permitem, contudo, estabelecer com segurança o momento em que se estabelecem conexões sinápticas, havendo indicações de que estas pos-

sam estabelecer-se progressivamente durante a gestação.

Um outro aspecto, tão importante como a percepção da dor, diz respeito à sua modulação, um processo essencial para o organismo. Estudos em animais demonstraram que a capacidade de modular estímulos dolorosos, de intensidade leve a moderada, desenvolve-se durante o terceiro trimestre, parecendo estar mais direccionada para a face e os membros. Acredita-se que a modulação de estímulos intensos ainda não estará funcional na altura do nascimento o que pode ser devido a diversos factores⁹ como: *i*) imaturidade de substratos anatómicos e funcionais (integridade e funcionalidade neuronal, glial e de vias anatómicas); *ii*) desenvolvimento diferencial dos sistemas metabólicos envolvidos na génese produção de analgesia (eg., opióides), nomeadamente os neurotransmissores e respectivos receptores; *iii*) privação de exposição a estímulos nociceptivos durante a vida intra-uterina. Diversos dados indicam que apesar das estruturas do sistema anti-nociceptivo já estarem desenvolvidas no momento do nascimento, podem estar inactivas, necessitando da interacção com o meio externo para a sua maturação funcional. Acredita-se que a activação precoce dos sistemas de controlo da dor, quando o feto é exposto a procedimentos invasivos ou sofre de patologia dolorosa, possa condicionar a percepção futura do evento doloroso⁹.

ACTIVAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO

O estímulo nociceptivo induz *stress* com activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo. Consequentemente, observam-se alterações

hemodinâmicas subjacentes à acção de corticosteróides e catecolaminas, como taquicardia e aumento da pressão arterial. Para que estas respostas ocorram, é necessário que o estímulo seja transmitido até ao hipotálamo, não sendo necessário o processamento cortical consciente⁵. Neste sentido, um bom método para avaliar a transmissão do estímulo nociceptivo até níveis supra-espinais no feto, tem sido o registo da actividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo. Porém, a ausência de resposta hormonal ligada ao *stress* pode ser usada como critério para excluir a possibilidade de o feto sentir dor¹⁰.

A avaliação da actividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo pode executar-se de forma simples, registando-se as variações dos níveis de β -endorfina, noradrenalina e cortisol em resposta a estímulos nociceptivos. Alguns estudos demonstraram aumentos dramáticos desses níveis após punção da veia hepática através da parede abdominal em fetos com necessidade de transfusão sanguínea (aumentos de 590% para a β -endorfina, 183% para o cortisol e 196% para a noradrenalina)¹¹. Estes resultados são interpretados como indicação da existência de dor, atendendo a que tais aumentos não ocorrem quando se punciona o cordão umbilical, região não-inervada sensitivamente.

Estudos de *doppler* ecográfico registaram aumento do fluxo sanguíneo cerebral (queda da pressão de pulso da artéria cerebral média por aumento da sua pressão diastólica), em resposta a intervenções agressivas direccionadas ao tronco fetal, registando-se, simultaneamente, aumento da resistência vascular femoral e renal. Estas alterações hemodinâmicas eram significativas em fases precoces do desenvolvimento fetal, nomeadamente a partir das 16 semanas de idade gestacional¹². Estes resultados comprovam que o feto possui a capacidade de redistribuir o seu fluxo sanguíneo, em resposta a factores indutores de *stress* (hemorragia, hipoxemia e redução do fluxo sanguíneo uterino), de forma a proteger órgãos nobres, como o miocárdio, o encéfalo e a glândula supra-renal, reduzindo o fluxo para o intestino, rins e membros¹³.

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo, assim como as alterações hemodinâmicas em resposta a estímulos indutores de *stress*, não demonstram inequivocamente a existência de dor, atendendo a que, no adulto, aquelas respostas neuroendócrinas podem ocorrer no período pós-operatório mesmo com controlo adequado da dor⁵. Provam, no entanto, que o feto é capaz de responder a estímulos dolorosos e que é necessário tomar medidas quando se realizam procedimentos cirúrgicos direccionados ao feto. A corroborar esta

interpretação estão resultados que mostram que a administração directa de 10 μ g/kg de fentanil por via intravenosa ao feto reduz substancialmente o aumento de β -endorfina e cortisol e bloqueia totalmente as alterações hemodinâmicas¹⁴. Em resumo, mesmo não constituindo uma prova inequívoca da existência de dor, é importante equacionar em que medida a exposição a estímulos indutores de *stress*, como a dor, pode afectar a curto e longo prazo, o desenvolvimento fetal.

ESTUDOS EM PREMATUROS

A análise da resposta de recém-nascidos prematuros à dor é frequentemente usada para inferir o desenvolvimento gestacional para tempos equivalentes. Analisam-se habitualmente alterações de comportamento, actividade motora e parâmetros fisiológicos de resposta à dor. Há décadas atrás era crença generalizada que os recém-nascidos não seriam capazes de sentir e localizar a dor, hipótese que foi totalmente excluída mediante análise da resposta de prematuros a intervenções invasivas. Diversos estudos demonstraram aumentos dos níveis de noradrenalina, adrenalina e cortisol durante cirurgia cardíaca, que eram significativamente reduzidos por analgesia opióide¹³. Curiosamente, e a merecer reflexão sobre a necessidade de manter níveis adequados de analgesia na cirurgia e no pós-cirúrgico de prematuros, a analgesia opióide era eficaz na redução da mortalidade pós-cirúrgica.

Um estudo demonstrou alterações da concentração de hemoglobina oxigenada cortical por NIRS (*Near infrared spectroscopy*), em resposta a estímulos tácteis e, de forma mais acentuada, estímulos dolorosos, em recém-nascidos prematuros a partir das 28 semanas de idade gestacional. Este resultado reflecte o aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional, que pode resultar de alterações metabólicas no córtex somatossensitivo. As alterações foram mais significativas no hemisfério contralateral ao estímulo¹⁵. Estes resultados são concordantes em termos temporais com os estudos acima apresentados relativos às respostas hemodinâmicas do feto a estímulos dolorosos.

Os estudos das reacções à dor em prematuros incluíram a análise de alterações hemodinâmicas, de reflexos motores e da expressão facial quando os recém-nascidos eram expostos a estímulos dolorosos. Foram observadas alterações da expressão facial após picada no calcanhar de prematuros, a partir das 28 semanas de idade gestacional, semelhantes às observadas nos adultos quando sentem dor. Esta resposta aumenta de intensidade com o aumento da idade gestacional dos prematuros atendendo a que os grupos de 25 a 27 semanas apresentavam apenas

reações mínimas ao mesmo procedimento. Porém, tal não exclui que fetos daquelas idades gestacionais não sintam dor, dado que os autores explicam a falta de respostas pela baixa reserva energética e imaturidade do sistema músculo-esquelético de prematuros com idades tão baixas¹⁶. Em resumo, os estudos efectuados em prematuros forneceram algumas indicações sobre a maturidade do sistema de transmissão e controlo da dor. Apesar de alguns autores terem argumentado que nenhum dos achados referidos implica actividade cortical, incluindo as modificações da mímica facial⁵, os resultados obtidos têm sido integrados no contexto da implementação de analgesia adequada aos prematuros.

CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO À DOR

Durante o período fetal, o sistema nervoso enfrenta um desenvolvimento explosivo, com génese e diferenciação de neurónios, diferenciação citoarquitectónica, formação de axónios, dendrites e sinapses e proliferação de células gliais¹⁷. Tendo em conta a plasticidade das estruturas envolvidas no processamento sensitivo em desenvolvimento e a exposição repetida a estímulos dolorosos durante a gestação, o período neonatal pode causar alterações disseminadas no sistema nervoso imaturo, conduzindo a comportamentos anormais na idade adulta¹⁸. As consequências dependerão da idade gestacional, da duração da exposição e da natureza do estímulo nociceptivo. Como foi referido, a activação dos eixos do *stress* não necessita que o desenvolvimento cortical esteja completo pelo que o feto poderá reagir a estímulos a partir do momento em que o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal se encontra funcional. Os estudos realizados sugerem que esse momento ocorra por volta das 16 semanas⁸.

Existem várias evidências em estudos com animais que sugerem que fetos e recém-nascidos expostos a *stress* agudo podem sofrer consequências permanentes a nível comportamental¹⁹. Animais expostos a estímulos dolorosos repetidos no período neonatal apresentam na idade adulta maior ansiedade e comportamento defensivo²⁰, associado a aumento da transmissão nociceptiva a partir da medula espinhal e alteração das respostas à estimulação sensitiva. Tais alterações podem estar relacionadas com o aumento da densidade de aferentes primários envolvidos na transmissão de informação nociceptiva, modificação do padrão de conexões ou alteração na actividade neuronal induzidas pela exposição ao estímulo nociceptivo. Tal parece ser devido ao facto da exposição ter ocorrido num período em que as respostas neuronais ainda são imaturas e os mecanismos de inibição da dor não estão funcionais²¹.

Estes dados experimentais são corroborados por estudos efectuados em recém-nascidos humanos, prematuros ou de termo, que apresentam alterações, a médio ou longo prazo, nas respostas comportamentais à dor se tiverem sido expostos a estímulos nociceptivos no período neonatal. A circuncisão de recém-nascidos sem anestesia está associada a um aumento de resposta (duração do choro e alterações da mímica facial) à picada durante a vacinação efectuada 4-6 meses depois, relativamente a lactentes não-circuncidados. Entre o grupo circuncidado, a resposta à vacinação é atenuada com a analgesia tópica pré-operatória. Os autores consideram a hipótese de que a dor devida à cirurgia sem anestesia possa induzir alterações duradouras nas reações à dor por alterações no processamento central dos estímulos nociceptivos²². Foi também demonstrado que o *stress* do recém-nascido (avaliado pelos níveis de cortisol) e a duração do choro em resposta à vacinação às oito semanas, estão aumentados em bebés que nasceram por parto instrumentado e diminuídos nos que nasceram após cesariana electiva²³.

Um outro trabalho atestou que as respostas faciais e fisiológicas de lactentes com 32 semanas estavam relacionadas com a idade gestacional ao nascimento e experiência prévia de procedimentos dolorosos. Recém-nascidos pré-termo expostos a estímulos dolorosos no período neonatal apresentavam respostas diminuídas a estímulos subsequentes²⁴. Estes dados foram corroborados posteriormente, num estudo que mostrou também que a administração de morfina normalizava aqueles efeitos²⁵. Em resumo, recém-nascidos pré-termo submetidos a procedimentos dolorosos repetidos, apresentam atenuação da resposta à dor posteriormente. Por outro lado, recém-nascidos de termo, expostos a *stress* extremo durante o parto ou submetidos a cirurgia, reagem de forma mais intensa a procedimentos nociceptivos²⁶. Estes resultados sugerem que, apesar das memórias dolorosas precoces não estarem acessíveis à recordação consciente, podem ser codificadas na *memória processual* e levar a padrões de comportamentos anormais e processamento sensorial alterada na vida futura, possivelmente durante toda a vida do indivíduo¹⁸.

As alterações referidas podem ser explicadas pela sensibilização da medula espinhal, com a formação de sinapses anormais que podem permanecer e resultar hipereactividade a estímulos (aumento da libertação de cortisol e resposta cardiovascular mais acentuada)⁸. Foi também proposta a hipótese de aprendizagem por condicionamento clássico. Ou seja, é possível que as crianças *aprendam* a antecipar um estímulo nociceptivo, exibindo comportamentos de dor prévios ao estímulo, que podem explicar a variação temporal na resposta à dor²⁶.

ANALGESIA

A analgesia fetal torna-se um imperativo a partir do momento em que se reconhece a possibilidade de consequências a nível do neurodesenvolvimento para o feto exposto a estímulo nociceptivo. Colocam-se duas grandes questões: **i) em que circunstâncias analgesiar?; ii) como analgesiar?**

A primeira questão engloba três situações distintas: a cirurgia fetal, os abortamentos e o trabalho de parto.

Cirurgia Fetal

O desenvolvimento actual das técnicas cirúrgicas tem levado a que o feto humano seja sujeito a intervenções cirúrgicas efectuadas *in útero*, entre as quais se destacam: a resolução de uropatia obstrutiva, a drenagem de malformações adenomatóides císticas congénitas, a correcção de defeitos do tubo neural e de hérnias diafragmáticas congénitas e, mais frequentemente, a realização de transfusões fetais e terapia farmacológica²⁷. Nestas situações, a anestesia fetal é necessária para promover a imobilização fetal e impedir a estimulação do sistema nervoso autónomo, variações do ritmo cardíaco e o aumento da actividade hormonal²⁸. Para além destes aspectos, o *stress* e dor maternos ou fetais estão associados ao início prematuro de contracções uterinas²⁹.

Reconhecendo que a activação da resposta ao *stress* e a vulnerabilidade do sistema nervoso podem ter consequências a longo prazo no neurodesenvolvimento, a anestesia do feto assume importância como forma de evitar a memorização de algo que deve ser entendido como agressão ao feto¹⁸.

Abortamento

No contexto do abortamento, a questão das consequências a longo prazo da exposição à dor não se colocam, mas os imperativos éticos devem ser considerados. Este potencial benefício é ponderado e equacionado atendendo a possíveis riscos da anestesia para a saúde da mulher⁵. Alguns autores afirmaram que a anestesia e analgesia fetal não devem ser efectuadas por rotina para abortamentos, porque o benefício fetal é desconhecido e os riscos para a saúde da mulher podem ser aumentados⁵. Outros sugerem que no abortamento tardio (após as 22 semanas), a sedação e analgesia materno-fetal (com benzodiazepinas e opiáceos) é necessária³⁰. A questão da analgesia fetal no abortamento está, pois, associada a alguma controvérsia, a que não será alheia a própria questão do abortamento.

Parto

No parto eutócico não é recomendada analgesia fetal, pois existe evidência de que a elevação dos níveis de catecolaminas, como resposta ao *stress*, auxiliam a adaptação respiratória e a reabsorção do líquido amniótico pulmonar. No entanto, no parto vaginal instrumentado esta resposta pode ser exagerada e, como referido, pode estar associada a alterações comportamentais posteriores e mesmo a distúrbios psiquiátricos. Neste contexto, alguns autores discutem a utilidade da analgesia fetal antes ou imediatamente após o parto³⁰.

Relativamente à questão da analgesia do feto, existem diversas abordagens. Pode falar-se de analgesia transplantar (administração oral ou parenteral materna) ou analgesia directa do feto (via intravenosa, intramuscular ou intra-amniótica). A abordagem depende essencialmente da intervenção planeada. Os fármacos disponíveis são os agentes anestésicos como os agentes halogenados, opióides e benzodiazepinas^{10,30}.

Estão em curso estudos que visam definir a via da administração ideal para cada situação, quais as dosagens óptimas e quais os fármacos de escolha para obter efeito terapêutico, com o mínimo de risco para o feto e para a mãe, quais os possíveis efeitos da analgesia pré-natal no limiar de resposta à dor pós-natal e as potenciais consequências a longo prazo¹⁰.

CONCLUSÃO

As estruturas e os mecanismos fetais e neonatais necessários para a percepção da dor são distintos dos do adulto por imaturidade do desenvolvimento do sistema somatossensitivo. Contudo em termos evolutivos acredita-se que a dor, tal como a fome, seja uma das primeiras emoções com papel homeostático a surgir, tendo em conta que as principais ameaças para o recém-nascido são a má-nutrição e a lesão tecidual.

Do ponto de vista do neurodesenvolvimento, existem evidências de que a exposição a estímulos dolorosos a partir das 16 semanas poderá ter consequências a curto prazo e, possivelmente, também a longo termo no que se refere à maturação das vias neuronais. É, então, aconselhável a utilização de anestesia quando se expõem os fetos a estímulos que activem as vias de transmissão da dor.

Os dados dos estudos realizados até ao momento, resumidamente apresentados neste trabalho não são conclusivos acerca da percepção consciente de dor fetal. Os resultados sugerem que a partir das 30 semanas as estruturas de percepção da dor estão funcionais, mas não permitem excluir inequivocamente a existência de dor em fases

anteriores. Estes factos têm importância crescente do ponto de vista ético, podendo ser defensável o uso de anestesia durante procedimentos invasivos, interrupção da gravidez ou trabalhos de parto instrumentados. Serão necessárias mais investigações, nomeadamente na área da neurobiologia do desenvolvimento do sistema nociceptivo para esclarecer este complexo assunto que assume, actualmente, uma importância inegável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Jerónima Teixeira (Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa) as valiosas sugestões para a primeira versão deste trabalho.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology. 2004. Available at: <https://www.iasp-pain.org/terms-p.html> [Acedido em 7 de Setembro de 2008]
2. VANHATALO S, VAN NIEUWENHUIZEN O: Fetal pain? *Brain Dev* 2000;22:145e50
3. WOOLF CJ, SALTER MW: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-9
4. FITZGERALD M: The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(7):507-520
5. LEE SJ, RALSTON HJ, DREY EA, PARTRIDGE JC, ROSEN MA: Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA* 2005;294(8):947-954
6. VECCHIERINI MF, ANDRÉ M, D'ALLEST AM: Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin* 2007;37(5):311-323
7. MRZLJAK L, UYLINGS HBM, KOSTOVIC I, VAN EDEN CG: Prenatal development of neurons in human prefrontal cortex: a qualitative Golgi study. *J Comp Neurol* 1988;271:355-386
8. LOWERY CL, HARDMAN MP, MANNING N, HALL RW, ANAND KJ: Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 2007;31(5):275-282
9. GUPTA A, GIORDANO J: On the nature, assessment, and treatment of fetal pain: neurobiological bases, pragmatic issues, and ethical concerns. *Pain Physician* 2007;10(4):525-532
10. VAN DE VELDE M, JANI J, DE BUCK F, DEPREST J: Fetal pain perception and pain management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(4):232-6
11. GIANNAKOULOPOULOS X, TEIXEIRA J, FISK N, GLOVER V: Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res* 1999;45(4 Pt 1):494-9
12. TEIXEIRA JM, GLOVER V, FISK NM: Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):1018-25
13. SMITH RP, GITAU R, GLOVER V, FISK NM: Pain and stress in the human fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(1):161-5
14. FISK NM, GITAU R, TEIXEIRA JM, GIANNAKOULOPOULOS X, CAMERON AD, GLOVER VA: Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology* 2001;95(4):828-835
15. BARTOCCI M, BERGQVIST LL, LAGERCRANTZ H, ANAND KJS: Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 2006;122(1-2):109-117
16. CRAIG KD, WHITFIELD MF, GRUNAU RV, LINTON J, HADJISTAVROPOULOS HD: Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993;52:287-299
17. GRUNAU RE, HOLSTI L, PETERS JWB: Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal & Neonatal Med* 2006;11:268-275
18. ANAND KJS: Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med* 2000;6(9):971-3
19. GLOVER V, FISK N: Do fetuses feel pain? We don't know; better to err on the safe side from mid-gestation. *BMJ* 1996;313:796
20. ANAND KJS, COSKUN V, THRIVIKRAMAN KV, NEMEROFF CB, PLOTSKY PM: Long-Term Behavioral Effects of Repetitive Pain in Neonatal Rat Pups. *Physiol Behavior* 1999;66(4):627-637
21. RUDA MA, LING QD, HOHMANN AG, PENG YB, TACHIBANA T: Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 2000;289:628-631
22. TADDIO A, KATZ J, ILERSICH AL, KOREN G: Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599-603
23. TAYLOR A, FISK NM, GLOVER V: Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet* 2000;355:120
24. JOHNSTON CC, STEVENS BJ: Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996;98:925-930
25. GRUNAU RE, OBERLANDER TF, WHITFIELD MF et al: Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2001;107:105-112
26. TADDIO A, KATZ J: Pain, opioid tolerance and sensitisation to nociception in the neonate. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(2):291-302
27. GOGARTEN W, VAN AKEN H, MARCUS MA: Fetal surgery: general or regional anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13(3):277-281
28. ROSEN MA: Anesthesia for fetal procedures and surgery. *Yonsei Med J* 2001;42:669-680
29. MYERS LB, BULICH LA, HESS P, MILLER NM: Fetal endoscopic surgery: indications and anaesthetic management. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(2):231-258
30. ISMAIL KMK, WILSON M, KILBY MD: Fetal pain and analgesia. *Current Obstet Gynaecol* 2000;10:214-7

