

DOR NEONATAL E DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOLÓGICO

NEONATAL PAIN AND NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT

DOLOR NEONATAL Y DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO

Erika Dittz¹
Leandro Fernandes Malloy-Diniz²

RESUMO

Trata-se de um estudo em que são discutidas a dor neonatal e a sua repercussão no desenvolvimento neuropsicológico de recém-nascidos submetidos a tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Os cuidados realizados nas UTINs são muitas vezes agressivos e podem ser fatores estressores e causadores de dor. Estudos recentes apontam que os estímulos dolorosos podem causar alterações hemodinâmicas e comportamentais, provocando repercussões no desenvolvimento do recém-nascido a curto e longo prazo. Observa-se que a exposição do recém-nascido a estímulos dolorosos pode torná-lo mais vulnerável a alterações no desenvolvimento neuropsicológico a longo prazo. Entretanto os estudos são ainda incipientes no que se refere às repercussões a longo prazo.

Palavras-chave: Dor; Recém-Nascido; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Desenvolvimento Infantil; Psicologia da Criança

ABSTRACT

This is a study which discusses neonatal pain and its reflexes on the neuropsychological development of newborn babies which undergo treatment in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU). The care in NICU's is often aggressive and may cause stress and pain. Recent studies indicate that painful stimuli may cause hemodynamic and behavioral alterations, with consequences in the development of the newborn babies in the short and long term. It has been noted that exposure of neonates to painful stimuli may make them more vulnerable to alterations in long-term neuropsychological development, however studies are still too recent to know what happens in the long term.

Key words: Pain; Infant, Newborn; Intensive Care Units, Neonatal; Child Development; Child Psychology

RESUMEN

Se trata de un estudio que discute el dolor neonatal y su repercusión en el desarrollo neuropsicológico de los recién nacidos sometidos a tratamiento en la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN). Los cuidados realizados en la UTIN son muchas veces agresivos y pueden ser factores de estrés y dolor. Estudios recientes indican que los estímulos dolorosos pueden causar alteraciones hemodinámicas y de comportamiento que inciden en el desarrollo de los recién nacidos a corto y largo plazo. Se observa que la exposición de los recién nacidos a estímulos dolorosos pueden volverlos más vulnerables a alteraciones en el desarrollo neuropsicológico a largo plazo. Los estudios, sin embargo, son todavía incipientes en lo que se refiere a las repercusiones a largo plazo.

Palabras clave: Dolor; Recién-Nacido; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Desarrollo Infantil; Psicología Infantil

¹ Terapeuta Ocupacional do Hospital Sofia Feldman - Belo Horizonte/MG. Especialista em Neuropsicologia. Aluna especial do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG. E-mail: ekdz@ig.com.br

² Psicólogo. Mestre em Psicologia. Coordenador do Núcleo de Neurociências da FAME. Professor do Curso de Especialização em Neuropsicologia da FUMEC. Endereço para correspondência: Av. Miguel Perrela, 199/103. Bairro Castelo. Belo Horizonte - MG CEP: 31330-290.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um avanço acentuado na atenção ao recém-nascido com a incorporação de novas tecnologias para o tratamento dos neonatos a termo doentes e/ou prematuros. Os cuidados realizados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) são muitas vezes agressivos objetivando a manutenção da vida destas crianças. Ao mesmo tempo que os procedimentos realizados com o recém-nascido internado na UTIN possibilitam a sobrevivência eles podem ser fatores estressores e causadores de dor.

Ao contrário do que se acreditava anteriormente, o recém-nascido, especialmente o prematuro, pode sentir mais dor que os pacientes de faixas etárias mais velhas, principalmente quando submetido a repetidos procedimentos dolorosos.⁽¹⁾

Estudos realizados em animais e respostas ao estímulo doloroso observado em recém-nascidos mostram que a dor repetitiva ou prolongada pode causar seqüelas no desenvolvimento neurocomportamental e cognitivo a médio e longo prazo.⁽²⁾

A plasticidade cerebral é mais acentuada no período neonatal^(3,4), sendo que a capacidade de aprendizagem no adulto pode ser estimulada⁽⁴⁾ ou inibida⁽⁵⁾ de acordo com as experiências neonatais.

Estudos clínicos sugerem que a exposição do neonato a estímulos dolorosos pode levar a uma alteração no desenvolvimento do sistema de dor, acarretando uma sensibilidade aumentada à dor durante o desenvolvimento.^(6,7)

Esses estímulos dolorosos podem causar alterações hemodinâmicas e comportamentais, provocando repercussões no desenvolvimento do recém-nascido a curto e longo prazo.⁽⁸⁾ Mesmo que esses estímulos não sejam recordados conscientemente⁽⁹⁾, há um registro biológico, que se constitui em um processo de memória implícita.⁽¹⁰⁾

Várias investigações têm correlacionado experiências adversas no período perinatal e neonatal como um fator que predispõe ao surgimento de psicopatologias no adulto^(11,12), problemas no desenvolvimento emocional na infância⁽¹³⁾, problemas de interação com a família e meio social,² sensibilidade aumentada à dor⁽¹⁴⁾ e sensibilidade crônica à dor.⁽¹⁾

Alguns padrões de comportamento podem permanecer encobertos durante a vida adulta e serem desencadeados diante de situações de tensão.⁽¹⁵⁾

Mesmo já sendo comprovados a capacidade de o neonato sentir dor e o conhecimento de algumas medidas para controlá-la, a maior barreira ao seu manejo está na dificuldade de avaliar a dor e mensurá-la neste grupo.

Apesar de haver uma dificuldade na avaliação e mensuração da dor no paciente pré-verbal⁽¹⁶⁾, existem evidências que apontam para uma linguagem característica que o recém-nascido utiliza para exprimir dor.⁽¹⁷⁾

A avaliação adequada da dor é imprescindível para a adoção de condutas terapêuticas que possibilitem o seu tratamento e o seu controle.

Este estudo propõe discutir a dor neonatal e o seu impacto sobre o desenvolvimento neuropsicológico de recém-nascidos submetidos a procedimentos dolorosos.

A Dor e o Recém-Nascido

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor pode ser definida como sendo *uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real, potencial ou descrita nos termos desta lesão*. A dor é sempre subjetiva. Cada indivíduo aprende a aplicação da palavra dor através de experiências dolorosas vivenciadas desde o início da vida.⁽¹⁸⁾

O estabelecimento desse novo conceito possibilitou um avanço significativo no estudo da dor, particularmente nos recém-nascidos internados em UTIN que sofrem procedimentos dolorosos regularmente.

Considerando-se o desenvolvimento anatomofisiológico que capacita o indivíduo para sentir dor, o estímulo nociceptivo pode ser percebido pelos receptores sensoriais cutâneos que estão presentes na área perioral do feto humano desde a 7ª semana de gestação, espalhando-se pela face, palma da mão e sola dos pés na 11ª semana. A expansão dos receptores cutâneos tem continuidade no tronco e região proximal de membros superiores e inferiores na 15ª semana de gestação e toda a superfície cutânea e mucosa estão completamente inervadas em torno da 20ª semana de gestação.⁽¹⁹⁾

No período neonatal o crescimento cerebral é intenso.⁽³⁾ O desenvolvimento do córtex inicia-se na 8ª semana de gestação e na 20ª semana está repleto de neurônios.^(20,21) Os neurônios corticais sofrem arborização e estabelecem sinapses com as fibras eferentes do tálamo e conexões intracorticais. A conexão entre as fibras tálamo-corticais e as células corticais é fundamental para a percepção do estímulo sensorial, já que a maioria das sinapses da via sensorial ocorre no tálamo.⁽²²⁾ Entre a 24ª e 26ª semanas de gestação os axônios originados dos neurônios de projeção talâmica atingem o córtex somato-sensorial.^(23,24,25)

Inicialmente o recém-nascido era concebido como incapaz de sentir dor devido a uma ausência de mielinização das fibras nervosas nesta fase do desenvolvimento. Entretanto, estudos mais recentes apontam que os tratos nervosos nociceptivos da medula espinhal e do sistema nervoso central (SNC) sofrem mielinização completa durante o 2º e 3º trimestre de gestação.⁽²⁶⁾ As vias dolorosas originadas no cérebro e tálamo estão completamente mielinizadas em torno de 30 semanas de gestação.⁽²⁰⁾ A mielinização é caracterizada pelo revestimento do axônio por várias camadas de células denominadas bainha de mielina.⁽²³⁾

Além das evidências de mielinização das fibras nervosas no recém-nascido, há uma imaturidade das fibras inibitórias descendentes ao corno posterior da medula levando a uma maior susceptibilidade ao estímulo doloroso.⁽²⁷⁾

As estruturas do sistema límbico e diencefalo especificamente hipocampo, amígdala, núcleo talâmico e núcleos mamilares, já possuem uma integridade funcional no período neonatal²⁸. Assim, no sistema nervoso do recém-nascido prematuro já se encontram desenvolvidos os componentes anatômicos e funcionais necessários para a percepção dolorosa.⁽²⁾

Sabendo-se da capacidade do neonato de sentir dor, deve-se refletir sobre a epidemiologia da dor quando os

recém-nascidos encontram-se expostos a estímulos dolorosos.

Durante o período de internação do recém-nascido em uma UTIN, um grande número de procedimentos causadores de dor são realizados.

Barker e Rutter⁽²⁹⁾ realizaram um estudo longitudinal envolvendo 54 neonatos com idade gestacional entre 23 e 41 semanas, internados em UTIN neonatal em um período de 3 meses. Foram constatados 3.283 procedimentos invasivos, sendo que 74% desses procedimentos foram realizados em neonatos prematuros com menos de 31 semanas de gestação. Em apenas um neonato com idade gestacional de 23 semanas e 560 g ao nascimento foram realizados 488 procedimentos. Neste estudo os procedimentos mais observados foram a punção capilar (56%), a aspiração traqueal (26%) e a punção venosa (8%).

A resposta ao estímulo doloroso pode também ser associada com o período de internação na UTIN. Foi realizado um estudo com dois grupos de recém-nascidos submetidos a punção no calcanhar.⁽³⁰⁾ O grupo de recém-nascidos com idade gestacional média de 28 semanas e internado há cerca de 24 semanas na UTIN evidenciou alterações fisiológicas intensas como o aumento da frequência cardíaca e queda na saturação de oxigênio, quando comparado ao grupo de recém-nascidos com idade gestacional de 32 semanas e menor tempo de internação.

A Teoria Sinativa da Organização Neurocomportamental do Recém-nascido elaborada por Als⁽³¹⁾, descreve a organização comportamental do neonato e o seu desenvolvimento em relação ao equilíbrio entre a interação da criança com o ambiente e os subsistemas neurocomportamentais. Os subsistemas são definidos como: autônomo, motor, de estados comportamentais, de atenção-interação e regulador. Esses subsistemas têm um amadurecimento seqüencial e são interdependentes, ou seja, têm um funcionamento sinático em que os subsistemas interagem entre si. O neonato a termo doente e/ou o prematuro apresenta um desequilíbrio entre os subsistemas quando submetido a processos dolorosos ou a uma hiperestimulação. Este desequilíbrio entre os subsistemas pode acarretar uma instabilidade nos sistemas autônomo (alteração dos padrões respiratórios, movimentos peristálticos), motor (movimentos desorganizados, alteração do tônus muscular) e de estado comportamental (alteração no ciclo sono-vigília). O sistema de atenção-interação engloba a capacidade do bebê de permanecer em estado de alerta e a disponibilidade de interação. O sistema regulador inclui as estratégias que a criança utiliza para manter ou retornar a um equilíbrio estável.⁽³¹⁾

Os procedimentos dolorosos desencadeiam alterações fisiológicas significativas nos recém-nascidos internados nas unidades de terapia intensiva.

Em um estudo realizado por Pokela⁽³²⁾ com o objetivo de avaliar a duração da hipóxia em recém-nascidos recebendo opióides versus placebo antes da realização de aspiração do tubo traqueal ou cuidados rotineiros na UTIN, foi constatada uma maior duração da hipoxemia

nos recém-nascidos do grupo controle. A oscilação da pressão intratorácica provoca uma alteração na pressão intracraniana e no fornecimento de oxigênio para o cérebro⁽³²⁾ e mudanças no fluxo sanguíneo cerebral.⁽³³⁾ Essas oscilações podem estar associadas a hemorragia intraventricular ou leucomalácia periventricular, acarretando um sangramento intracraniano especialmente nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido internado em uma unidade de terapia intensiva, quando é realizado um maior número de procedimentos invasivos.⁽³⁴⁾

Assim, as alterações fisiológicas causadas por picadas no calcanhar, aspiração traqueal, inserção de sondas gástricas, punção venosa e ventilação mecânica^(29,32) acentuam a vulnerabilidade dos recém-nascidos prematuros a lesões neurobiológicas e outras complicações.⁽⁸⁾ É importante salientar que as porções dorso-laterais do córtex pré-frontal apresentam uma vulnerabilidade preferencial no caso de comprometimentos neurológicos difusos.⁽³⁵⁾

Os procedimentos invasivos se alternam com outros estímulos não-nociceptivos como manipulação, cuidados de enfermagem, exame clínico, etc. Esta estimulação intensa cria um estado crônico de estimulação nociceptiva e de estresse psicológico.⁽³⁶⁾

A evidência de que os recém-nascidos são capazes de sentir dor foi negligenciada devido a teorias que se baseavam em uma imaturidade neurológica, ausência de memória para experiências dolorosas e incapacidade em verbalizar as emoções e processar cognitivamente os estímulos dolorosos.^(2,37)

Atualmente é aceito que o recém-nascido apresenta os componentes anatomofuncionais e neuroquímicos necessários para a percepção dolorosa, bem como as reações físicas e comportamentais desencadeadas pelo estímulo doloroso.^(37,38)

A medição da dor é essencial para indicar a necessidade de uma intervenção e avaliar a eficácia do tratamento proposto. Entre os instrumentos utilizados para avaliação da dor, estão as medições fisiológicas (como o corpo da criança reage à dor) e as medições comportamentais (o que a criança faz em resposta à dor).⁽²⁷⁾

Os indicadores fisiológicos que podem ser utilizados na avaliação do estímulo doloroso são de fácil aplicação e disponíveis nas unidades de cuidado ao recém-nascido. Entretanto é necessário ressaltar que as medidas fisiológicas não estão especificamente relacionadas à dor e podem variar de acordo com a idade gestacional, condições clínicas e fatores ambientais.⁽²⁷⁾

As variáveis fisiológicas incluem frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e saturação de oxigênio.

As medições comportamentais avaliam os comportamentos do recém-nascido diante de estímulo nociceptivo, tais como choro, mímica facial e alteração no ciclo sono-vigília. Nos últimos anos, alguns instrumentos foram desenvolvidos e validados a fim de diagnosticar a dor no recém-nascido. Entre as medidas de dor mais utilizadas, estão a Escala de Avaliação de Dor (NIPS) e a Escala de Dor do Prematuro (PIPP).⁽³⁹⁾

Dor Neonatal e Cognição

O desenvolvimento das UTINs possibilitou uma diminuição na mortalidade de recém-nascidos. Entretanto, paradoxalmente, está provocando um aumento da morbidade infantil devido à imaturidade fisiológica adicionada aos riscos decorrentes do processo terapêutico nessas unidades.⁽⁴⁰⁾

Os comprometimentos no desenvolvimento neuropsicológico a longo prazo incluem déficits cognitivos, distúrbios de aprendizagem, performance motora pobre e problemas de atenção.^(41,42)

Whitfield et al.⁽⁴³⁾ realizaram um estudo com 115 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (\leq a 800g) admitidos na UTIN entre o ano de 1974 e meados de 1985, comparando com 50 crianças nascidas a termo, de mesma idade e nível sociodemográfico, sendo que os dois grupos se encontravam em idade escolar. Foi utilizado o Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV) para classificar as crianças de acordo com o nível de comprometimento. Apenas as crianças com ausência de múltiplos e/ou severos comprometimentos neurosensoriais foram sujeitos desse estudo. A testagem das crianças incluiu avaliações padronizadas de cognição (Wechsler Intelligence Scale for Children ou Stanford-Binet Scale of Intelligence), memória (Stanford-Binet - itens da escala que avaliam a memória), habilidade visuo-motora (Developmental Test of Visual-Motor Integration), aprendizagem escolar (Wide Range Achievement Test, Gray Oral Reading Test, Test of Written Language), função motora fina e grossa (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency), comportamento relativo a tarefas (Stanford-Binet Behaviour Rating Scale) e avaliação do comportamento pelos pais (Personality Inventory for Children).

As crianças de baixo peso ao nascer apresentaram um QI global \geq 85 e um escore significativamente baixo nos testes padronizados de coordenação motora, memória visual e aprendizagem escolar (leitura, escrita, aritmética). A desordem de aprendizagem ocorreu em 47% das crianças de extremo baixo peso ao nascer, com QI global $>$ 84, comparada com 18% do grupo controle. Dessas crianças 41% apresentavam desordem de aprendizagem em múltiplas áreas em comparação com 11% do grupo controle.

Os escores obtidos na avaliação comportamental são significativamente baixos, com dificuldade na solução de problemas e cognição social. Essas crianças apresentaram necessidade de encorajamento e elogios para continuar a realizar as tarefas. Foi observado que as crianças de extremo baixo peso ao nascer tendem a ser inquietas e ansiosas, apresentam dificuldades para concluir tarefas, desistem facilmente e duvidam de suas próprias habilidades na testagem um-a-um. Embora a prematuridade por si só possa explicar as dificuldades cognitivas desses sujeitos, a dor figura como um importante fator potencializador.

Segundo Grunau⁽⁴⁴⁾ crianças nascidas prematuramente são mais vulneráveis e múltiplos fatores contribuem potencialmente para que estas crianças apresentem alterações no desenvolvimento e comportamento a longo prazo. Estes fatores incluem características do organismo em desenvolvimento (baixo limiar tátil, rápido desenvol-

vimento cerebral), características intrínsecas à criança (gestação, enfermidade grave) características da experiência na UTIN (exposição à dor e tensão cumulativa) e características do cuidado recebido dentro do seu ambiente social e familiar.

Em estudo realizado por Perlman⁽⁴⁵⁾ constatou-se que um significativo número de crianças com extremo baixo peso ao nascer, submetidas a tratamento em UTIN desenvolveram problemas cognitivos e comportamentais até mesmo na ausência de anormalidades nos exames de neuroimagem.

Segundo Bhutta e Anand⁽⁴⁶⁾, resultados cognitivos pobres durante a infância e a adolescência, bem como diminuição no volume cerebral e comprometimentos anormais podem ser devidos aos mecanismos de apoptose e excito-toxicidade que provocam a morte neural no cérebro imaturo. Anand e Scalzo⁽⁶⁾ descrevem que a separação materna e o isolamento sensorial conduzem a um aumento da apoptose em múltiplas áreas do cérebro imaturo e por outro lado, a exposição à dor repetitiva pode resultar em excito-toxicidade. Recente literatura sugere que a apoptose ou excitotoxicidade aumentada podem ocasionar alterações nas medidas volumétricas do cérebro. Essas alterações foram notadas em crianças com 08 anos de idade, nascidas prematuramente e que apresentaram resultados cognitivos e sociais pobres.⁽⁴⁶⁾

A evidência de que crianças de baixo peso ao nascer, assistidas em UTIN estão mais propensas a apresentarem alterações no desenvolvimento cognitivo e comportamental na infância e adolescência, deve ser correlatada com fatores de risco neonatais (doença pulmonar crônica, hiperbilirrubinemia, deficiências nutricionais) e ambientais (ruído, luminosidade).⁽⁴⁵⁾

De acordo com Pennington⁽³⁵⁾ as funções cerebrais são susceptíveis a diferentes disfunções decorrentes de fatores genéticos e ambientais. Um pequeno número de sistemas neurofuncionais é mais vulnerável ao desenvolvimento de disfunções de acordo com a ordem evolutiva. Assim os sistemas cerebrais que evoluíram posteriormente estão mais sujeitos a variações genéticas e ambientais enquanto os sistemas cerebrais que se desenvolveram anteriormente apresentam menor variação.

CONCLUSÃO

A literatura revisada nos aponta que o recém-nascido, mesmo prematuro, possui os componentes anatomofisiológicos necessários para a percepção dolorosa e que o estímulo doloroso em recém-nascidos internados em UTIN pode provocar alterações fisiológicas e comportamentais.

Há evidências de que a exposição do recém-nascido a estímulos dolorosos pode comprometer o desenvolvimento cerebral, tornando-os mais vulneráveis a alterações no desenvolvimento neurológico e comportamental a longo prazo. Entretanto, os estudos são ainda incipientes no que se refere às repercussões a longo prazo bem como de outros fatores que podem ser desencadeadores e/ou potencializadores da dor.

Uma limitação metodológica encontrada foi a dificuldade de isolar a dor das outras variáveis. O fato de a dor ser um fenômeno subjetivo gera dificuldades em discrir-

miná-la de outras sensações desagradáveis, porém não dolorosas, mas que também geram uma resposta global de desconforto e estresse.

A dificuldade em identificar e mensurar efetivamente a dor, bem como os questionamentos acerca das repercussões da dor no recém-nascido devem configurar como um estímulo aos agentes de saúde para o desenvolvimento de pesquisas nesta área. Cabe assinalar a necessidade de oferta de um cuidado intensivo neonatal que contemple estratégias para um acompanhamento a médio e longo prazo e este será, certamente, um dos caminhos para avaliarmos tanto a qualidade da assistência oferecida a este grupo de crianças quanto a sua qualidade de vida futura.

REFERÊNCIAS

- Anand KS, Grunau RE, Oberlander TF. Developmental character and long-term consequences of pain in infants and children. *Child Adolesc. Psych. Clin. North Am.* 1997; 6:703-24.
- Anand KJS, Phil D, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-9.
- Rakic P. Images in neuroscience. Brain development, VI: Radial migration and cortical evolution. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1150-1.
- Knudsen EI. Capacity for plasticity in the adult owl auditory system expanded by juvenile experience. *Science* 1998; 279: 1531-3.
- McEwen BS. The plasticity of the hippocampus is the reason for its vulnerability. *Neurosciences* 1994; 6: 239-46.
- Anand KJ, Coskun V, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 1999; 66: 627-37.
- Gunnar MR, Porter FL, Wolf CM, Rigatuso J, Larson MC. Neonatal stress reactivity: predictions to later emotional temperament. *Child Dev* 1995; 66: 1-13.
- Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000; 77: 69-82.
- Anand KJS, Rovnaghi C, Walden M, Churchill J. Consciousness, behavior, and clinical impact of the definition of pain. *Pain Forum* 1999; 8: 64-73.
- Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 1995; 375: 325-8.
- Cannon M, Murray RM. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 1-8.
- Jacobson B, Bygdeman M. Obstetric care and proneness of offspring to suicides as adults: Case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1346-9.
- Botting N, Powlis A, Cooke RW. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatr* 1997; 38:931-41.
- Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision in pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997; 49: 509-603.
- Jacobson B, Eklund G, Hamberger L, Linnarsson D, Sedvall G, Valerius M. Perinatal origin of adult self-destructive behavior. *Acta Psychiatr Scand.* 1987; 76: 364-71.
- Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13-22.
- Grunau RVE, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and crying responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 1990; 42: 295-305.
- American Academy of Pediatrics (AAP); Canadian Pediatric Society (CPS). Prevention and management of pain and stress in neonate. *Pediatrics* 2000; 105(2): 454-60.
- Valman HB, Pearson JF. What the fetus feels. *BMJ* 1980; 280: 233-4.
- Mitchell A, Brooks S, Roane D. The premature Infant and Painful Procedures. *Pain Manag Nurs* 2000; 1(2): 58-65.
- Marin-Padilla M. Structural organization of the human cerebral cortex prior to the appearance of the cortical plate. *Anat Embryol* 1983; 168: 21-40.
- Rakic P, Goldman-Rakic PS. Development and modifiability of the cerebral cortex: early developmental effects: cell lineages, acquisition of neuronal positions, and areal and laminar development. *Neurosc Res Prog Bull* 1982; 20: 433-51.
- Blackburn S. Environmental impact of the NICU on developmental outcomes. *J Pediatr Nurs* 1998; 13: 279-89.
- Furdon SA, Pfeil VC, Snow K. Operationalizing Donna Wong's principle of atraumatic care: Pain management protocol in the NICU. *Pediatr Nurs* 1998; 24: 336-42.
- Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990; 297: 441-70.
- Anand KJS. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(4): 795-822.
- Evans JC, Vogelpohl DG, Bourguignon CM, Moracott CS. Pain behaviors in LBW infants accompany some "nonpainful" caregiving procedures. *Neonatal Net* 1997; 16: 33-40.
- Squire LR. Mechanisms of memory. *Science* 1986; 232: 1612-9.
- Barkeer DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 72: 47-8.
- Johnston CC, Stevens BJ, Yang F, Horton L. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* 1995; 61: 471-9.
- Als H. Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality. *Infant Ment Health J* 1982; 3: 229-43.
- Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994; 93: 379-83.
- Zernikow B, Michel E, Kohlmann G, Steck J, Schmitt RM, Jorch G. Cerebral autoregulation of preterm neonates – a non-linear control system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1994; 70: 166-73.
- Anand KJS. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998; 73: 1-9.
- Pennington B. Diagnosing learning disorders. New York: Guilford Press; 1991.
- Anand KJS. Relationships between stress responses and clinical outcome in newborns, infants, and children. *Crit Care Méd* 1993; 21: 358-9.
- Reichert APS, Silva SLF, Oliveira JM. Dor no recém-nascido: uma realidade a ser considerada. *Nursing* 2000; 30: 28-30.
- Guinsburg R, Balda RC, Berenguel RC, Almeida MF, Tonelloto J, Santos AM, Kopelman BI. Aplicação das escalas comportamentais para avaliação da dor em recém-nascidos. *J Pediatr* 1997; 73(6): 411-7.
- Guinsburg R, Peres AC, Almeida MFB. Differences in pain expression between male and female newborn infants. *Pain* 2000; 85: 127-33.
- Alberman E, Evans SJW. A epidemiologia da prematuridade: etiologia, frequência e prognóstico. *Anais Nestlé: O prematuro* 1992; 44: 5-24.
- Klebanov PK, Brooks-Gunn J, Mc Cormick MC. School achievement and failure in very low birth weight children. *Pediatrics* 1994; 94:700-8.
- Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: A regional study. *J Pediatr* 1991; 118(5): 751-60.
- Whitfield MF, Gunnau RVE, Holsti L. Extremely premature ($\leq 800g$) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child* 1997; 77: 85-90.
- Grunau R. Early in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002; 29(3): 373-94, VII-VIII.
- Perlman JM. Cognitive and behavioral deficits in premature graduates of intensive care. *Clin Perinatol* 2002; 29(4): 779-97.
- Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29(3): 357-72.

Recebido em: 17/07/2006
Aprovado em: 15/09/2006