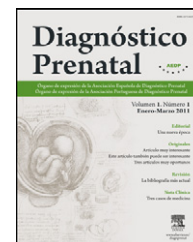


# Diagnóstico Prenatal

[www.elsevier.es/diagnprenat](http://www.elsevier.es/diagnprenat)



## Original

## Dor fetal: motivo para preocupação?

Luísa Machado<sup>a,\*</sup>, Antónia Costa<sup>a,b</sup>, Alexandra Matias<sup>a,b</sup> e Nuno Montenegro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de São João Hospital, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 20 de agosto de 2009

Aceite a 7 de janeiro de 2010

On-line a 4 maio 2011

Palavras chave:

Dor

Feto

Cirurgia

Analgesia

Consciência

### R E S U M O

**Introdução:** Com o progressivo avanço da Medicina Fetal e a vulgarização de procedimentos invasivos fetais, diagnósticos e/ou terapêuticos, é mandatório repensar se a dor fetal é ou não uma realidade.

**Métodos:** Efectuou-se uma pesquisa bibliográfica utilizando o motor de busca *Pubmed* acerca do conhecimento científico actual no que respeita a dor fetal e suas implicações clínicas.

**Resultados:** Devido às limitações éticas e práticas implicadas na investigação do feto humano, a maioria da evidência que existe nesta área resulta de estudos realizados em animais e em recém-nascidos pré-termo. A percepção dolorosa é inferida através da evidência da integridade de estruturas neuroanatómicas, da sua funcionalidade, bem como das alterações endócrinas, hemodinâmicas e comportamentais associadas à dor. Antes das 29-30 semanas de gestação, a percepção dolorosa é pouco provável. A exposição a estímulos nódicos durante o período perinatal parece condicionar alterações no neurodesenvolvimento e no comportamento futuro, podendo a analgesia/anestesia fetal atenuar a resposta a esse stress e, deste modo, prevenir efeitos deletérios a longo prazo.

**Conclusões/Discussão:** Sendo a dor uma experiência subjectiva, a sua compreensão neurobiológica é muito mais complexa do que o conhecimento anatómico e fisiológico das vias nociceptivas. Os dados apresentados pelos principais estudos nesta área não têm em conta o meio intra-uterino e as suas idiosincrasias, e, como tal, não permitem afirmar inequivocamente a percepção consciente de dor fetal. Por outro lado, é ainda necessária uma investigação mais aprofundada para clarificar o impacto da nocicepção fetal no neurodesenvolvimento pós-natal, bem como avaliar a necessidade de analgesia/anestesia fetal.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos os direitos reservados.

### Fetal pain: should we worry?

#### A B S T R A C T

**Introduction:** With the evolution of Fetal Medicine and the increasing use of invasive techniques, it is mandatory to investigate if fetal pain is really an issue.

**Methods:** A bibliographic search on scientific knowledge of fetal pain, its neuroanatomical and neurophysiological bases, consequences and clinical implications was conducted in *Pubmed*.

Keywords:

Pain

Fetus

Surgery

\* Autor para Correspondência.

Correio electrónico: [ludani@gmail.com](mailto:ludani@gmail.com) (L. Machado).

2173-4127/\$ – see front matter © 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

doi:10.1016/j.diapre.2010.01.007

Analgesia  
Consciousness

**Results:** Due to practical and ethical restrictions in using the human fetus in research, most of the evidence in this area is indirectly inferred from animal studies and through observations made in preterm human newborns. Pain perception is assumed from the integrity of neuroanatomic structures and its functionality, as well as from the endocrinal, hemodynamic and behavioral changes associated with pain. This perception is not likely to exist before 29-30 weeks of gestational age. The exposure to noxious stimulus in the perinatal period seems likely to cause to neurological development and behavioral changes, thereby fetal analgesia/anesthesia can mitigate the reaction to stress and thus avoid these deleterious long-term effects.

**Conclusions:** Given that pain is a subjective experience, its neurobiological understanding is far more complex than the basic knowledge of the anatomical and physiological ways of nociception. Available data derived from main studies in this area do not take into account the intrauterine environment idiosyncrasies and so can not prove the existence of fetal pain awareness. On the other hand, further investigation is needed to clarify the impact of fetal nociception in postnatal neurodevelopment, as well as the need for fetal analgesia/anesthesia.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Será o feto capaz de perceber a dor tal como a concebemos? Em que período da vida embrionária já existe suporte anatómico com funcionalidade que permita afirmar a possibilidade do ponto de vista biológico de o feto sentir dor? Será que o meio intra-uterino com as suas idiosincrasias vai modelar essa possibilidade biológica do feto perceber a dor? No caso do feto humano ser capaz de perceber dor, quais serão as repercussões a curto e longo prazo? O avanço da Medicina Fetal, especificamente no âmbito do diagnóstico pré-natal, levanta estas questões pertinentes dada a introdução vulgarizada de técnicas invasivas de diagnóstico e intervenções terapêuticas intra-uterinas<sup>1-5</sup>.

A evidência científica da dor fetal é, logicamente, limitada, pela inexistência de um método objectivo de avaliação da dor no meio intra-uterino. Por outro lado, experiências efectuadas em fetos humanos são dificilmente exequíveis e/ou eticamente inaceitáveis. Assim, a maioria da evidência actual existente é extrapolada de modelos experimentais animais ou, indirectamente, de recém-nascidos pré-termo<sup>2,6</sup>. Estudos nesta área podem ser divididos em: evidência anatómica (determinação da idade gestacional a partir da qual se constituem as vias neuronais necessárias para estabelecer o circuito neuroanatómico da dor); evidência fisiológica (comprovação da funcionalidade desses circuitos neuronais); respostas ao stress (alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas que se verificam aquando da ocorrência de dor) e alterações comportamentais associadas à exposição a estímulos nocivos<sup>6-9</sup>.

O objectivo deste trabalho é efectuar uma revisão acerca da evidência científica sobre a capacidade fetal de perceber a dor e suas implicações clínicas, nomeadamente no neurodesenvolvimento futuro e na necessidade de administração de analgésicos ou anestésicos aquando de intervenções na área da medicina fetal.

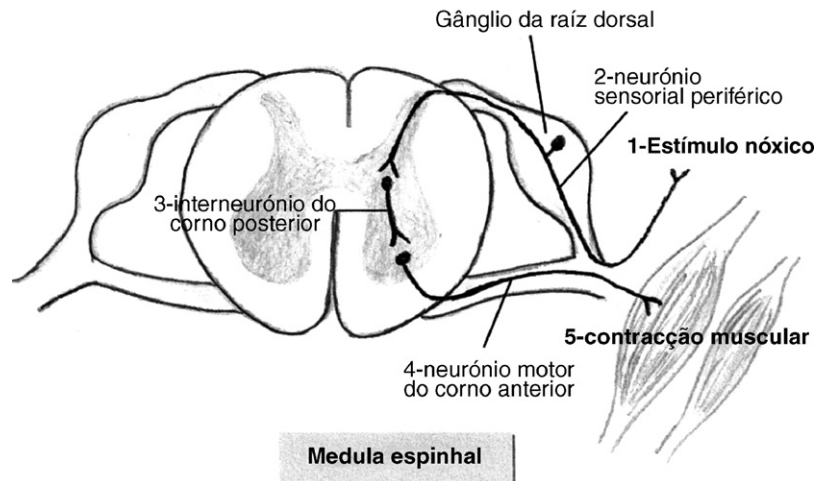
## Material e métodos

De modo a recolher evidência científica sobre o tema da dor fetal procedeu-se à pesquisa de artigos através do motor de busca PubMed publicados em português ou inglês até 31 de Dezembro de 2009 e de nível de evidência III. Foram seleccionados estudos realizados em animais, fetos ou recém-nascidos pré-termo ou de termo que procuraram: a) estudar o desenvolvimento das vias nociceptivas e sua funcionalidade; b) avaliar a resposta a estímulos nocivos, nomeadamente alterações comportamentais, endócrinas ou hemodinâmicas; c) avaliar metodologia anestésica/analgésica no âmbito das técnicas invasivas diagnósticas e de terapêutica fetal.

## Resultados

### Dor versus Nocicepção

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP- *International Association for the study of Pain*), esta define-se como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a lesão tecidual potencial ou real<sup>10</sup>. Neste contexto torna-se fundamental a distinção entre dor e nocicepção. A nocicepção implica apenas a activação física das vias nociceptivas por um estímulo nocivo, desencadeando-se um circuito medular que não envolve as vias corticais superiores. Na percepção dolorosa, pelo contrário, após activação dos neurónios sensoriais periféricos pelo estímulo nocivo (fig. 1), este progride via feixe espinotalâmico até ao tálamo e posteriormente atinge o córtex cerebral. A experiência dolorosa é assim um fenómeno consciente<sup>8,11</sup>. Cada indivíduo reconhece a dor tendo em conta as suas experiências prévias. Assim, a problemática da percepção fetal da dor passa obrigatoriamente pelo conceito de consciência. Não se sabe ainda se a consciência se inicia durante a vida fetal ou apenas numa fase mais tardia da vida extra-uterina, dado que a sua base biológica não está completamente compreendida<sup>11-13</sup>. Contudo, não se manifesta como um fenómeno de tudo ou nada, a consciência



**Figura 1 – Reflexo medular.**

desenvolve-se progressivamente. O feto não possui a mesma condição física para a experiência consciente da dor, tal como ela ocorre em adultos humanos, mas pelo menos do ponto de vista teórico, esta poder-se-ia iniciar na vida intra-uterina <sup>1,11,13-15</sup>.

### Evidência científica

#### Anatómica

Perante os pressupostos da percepção consciente do estímulo nódico, os estudos de evidência nesta área tentam estudar em primeira instância o desenvolvimento completo das vias neuronais essenciais a todo o circuito de percepção da dor (fig. 2). Sem estabelecimento das vias neuroanatômicas a percepção fetal da dor não é possível em termos biológicos <sup>2,8,15,16</sup>. Assim, é necessária a conexão entre os receptores periféricos e o sistema nervoso central (SNC), o que implica a ligação dos nociceptores à medula espinhal, o aparecimento das fibras espinotalâmicas, bem como das fibras talamocorticais que conduzem a informação ao córtex somatossensitivo <sup>8,16-18</sup>. Apesar do córtex cerebral se começar a formar a partir das 10 semanas, só após as 17 semanas se inicia a complexa diferenciação estrutural e a maturação cortical que só terminará após o nascimento <sup>8,17,18</sup>. As fibras talamocorticais são as últimas conexões neurais a completarem a integridade da via neuroanatômica da percepção da dor e são as últimas a desenvolverem-se na vida intrauterina. Há aqui alguma controvérsia quanto à necessidade do seu completo desenvolvimento para a percepção de dor. A maioria dos autores referem que estas conexões devem estar bem estabelecidas para a percepção de dor poder ocorrer, enquanto outros afirmam que as ligações talamocorticais também se podem estabelecer indirectamente, se existirem sinapses entre os aferentes talâmicos e os neurónios da subplaca <sup>8,16,17,19,20</sup>. A subplaca é uma estrutura neuroanatômica fetal de transição, constituída por uma camada de neurónios localizados abaixo da placa cortical, que funciona como um compartimento de espera, recebendo vários aferentes (incluindo os talâmicos) e direccionando-os para o córtex <sup>16,19-21</sup>. Esta estrutura específica do feto forma-se às 15 semanas de gestação, expande-se

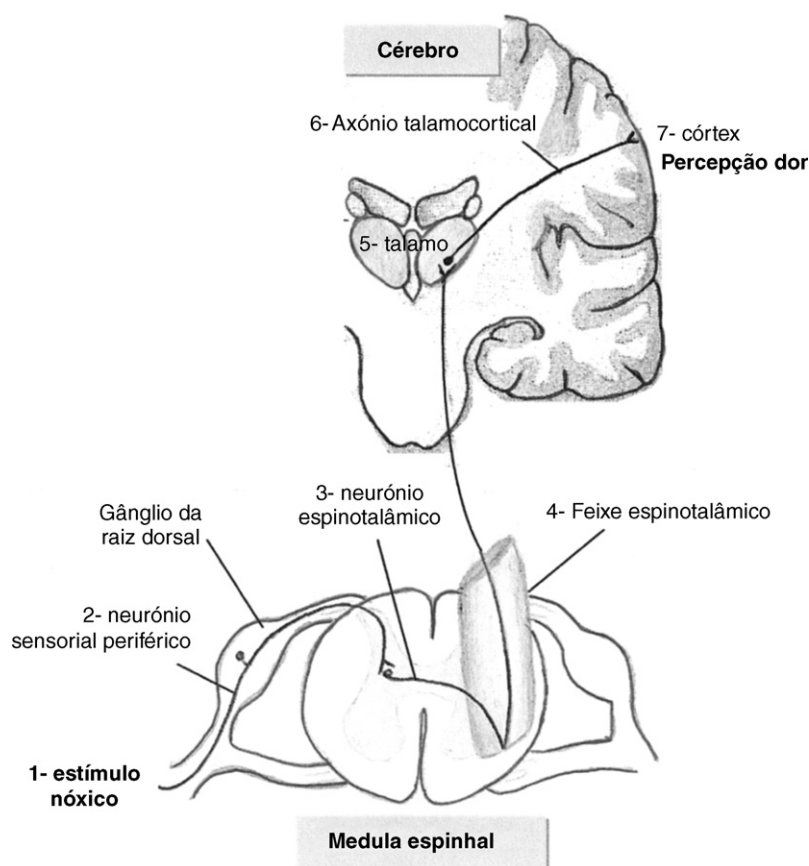
consideravelmente entre as 17 e as 20 semanas, desaparecendo quase totalmente após as 32 semanas, aquando da maturação do córtex cerebral em seis camadas. Não existem, no entanto, estudos em humanos que avaliem especificamente sinapses entre neurónios da subplaca e os da placa cortical, que veiculem informação relativamente ao estímulo doloroso <sup>20,21</sup>. A idade gestacional, na qual existe evidência de aparecimento das referidas estruturas neuroanatômicas integradas no circuito de percepção consciente de dor, encontra-se descrita na tabela 1.

#### Fisiológica

A mera existência dos circuitos neuroanatômicos não é suficiente para existir percepção fetal da dor e, apesar de o feto apresentar fibras talamocorticais directas entre 23-24 semanas de gestação, é necessária evidência (directa ou indirecta) da sua funcionalidade. Neste sentido, tem-se recorrido a algumas técnicas entre as quais se destaca o electroencefalograma (EEG) <sup>7,8,11,16</sup>.

O primeiro registo de actividade electroencefalográfica surge cerca da 20ª semana de gestação. Entre as 24-30 semanas de IG a actividade cerebral é descontínua, tornando-se contínua a partir dessa altura. A sincronia inter-hemisférica é observada desde as 24 semanas de gestação <sup>8,22,23</sup>. Alguns autores referem que os padrões electroencefalográficos de vigília podem indiciar percepção consciente. Em recém-nascidos pré-termo, esse padrão é demonstrável, pela primeira vez, às 30 semanas de gestação <sup>8,22-26</sup>. A EEG permite detectar actividade eléctrica cerebral, nomeadamente cortical e subcortical <sup>8,22,23</sup>. Apresenta, no entanto, algumas limitações. A actividade electroencefalográfica isolada não prova funcionalidade, pois o recém-nascido anencéfalo pode apresentar actividade electroencefalográfica. Por outro lado os padrões electroencefalográficos de alterações de consciência não são aplicáveis à análise da EEG neonatal e mesmo os EEG dos recém-nascidos pré-termo podem não ser extrapoláveis ao feto. Além disso, não existem padrões eletroencefalográficos específicos para a dor <sup>8,22-24</sup>.

Tal como foi exposto anteriormente a consciência é fundamental na percepção da dor. Torna-se assim essencial



**Figura 2 – Percepção da dor via Feixe Espinotalâmico.**

introduzir aqui o conceito de vigília e diferenciá-lo da consciência. O estado vigil resulta de actividade talâmica e do tronco cerebral, sendo um estado de ‘alerta-não-sono’, enquanto que a consciência requer um processamento cortical. O sono é um estado de inconsciência despertável. É possível estar acordado e não consciente (como no coma vegetativo persistente) ou acordado e consciente, mas não é possível estar adormecido e consciente<sup>12,24,25</sup>. Desta forma, sendo demonstrável que o feto pode estar acordado durante a gestação, ainda que por breves períodos, há a possibilidade de estar consciente<sup>7,8,12,14,15,25</sup>. No

final da gestação, tal como na vida pós-natal, definem-se claramente dois estados de sono: o activo/REM e o calmo/NREM. São estados episódicos e durante cada estado o feto exibe comportamentos específicos<sup>7,8,26</sup>. Na segunda metade da gestação os estados de sono REM e NREM representam 95% da actividade electroencefalográfica fetal, e portanto em 95% do tempo não existe possibilidade de consciência e consequente capacidade de perceber a dor pelo feto. Não se concluiu ainda se nos restantes 5% do tempo o feto se encontra num estado de transição entre os dois sonos ou em vigília<sup>7,8,24,26</sup>. Não

**Tabela 1 – Evidência anatômica – idade gestacional em que existe evidência de aparecimento das estruturas neuroanatômicas integradas no circuito de percepção consciente de dor<sup>6,11-13,16-21</sup>**

Evidência Anatômica	IG	Limitações
Receptores sensoriais cutâneos periorais	7.5	A existência dos circuitos neuroanatômicos não é suficiente para a percepção da dor
Receptores sensoriais cutâneos palmares	10-10.5	
Receptores sensoriais cutâneos abdominais	15	
Arco reflexo medular	8	
Neurónios nociceptivos nos gânglios da raiz dorsal	19	
Aferentes talâmicos atingem subplaca	20-22	
Aferentes talâmicos atingem córtex	23-24	
Início da formação do córtex cerebral	10	
Início da diferenciação do córtex cerebral	17	

**Legenda:** IG – idade gestacional expressa em semanas.

existe, no entanto, consenso se este comportamento de vigília representa verdadeiramente um tipo diferente de estado, ou seja, um estado consciente<sup>7,8,24,26</sup>. No âmbito deste tema levanta-se também a dúvida se o feto pode, sob condições fisiológicas, ser despertado por estimulação nociceptiva externa. Constatou-se que, ao contrário do que se observava no período pós-natal, em que o estímulo nódico se associa a um aumento do estado de alerta, mesmo nos recém-nascidos pré-termo, no feto há uma inibição da actividade fetal. O meio intra-uterino parece proporcionar um conjunto de condicionantes, quer químicas, quer físicas, que promovem a inibição da actividade neuronal fetal, mantendo o feto num estado não vigil<sup>7,8,27</sup>. Estas acções neuroinibitórias resultam da acção combinada de substâncias endógenas, tais como a adenosina, alopregnanolona, pregnanolona, prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) entre outras, associadas a um meio intra-uterino hipertérmico. Como resultado desta interacção de múltiplos factores, muitos dos quais ainda por caracterizar, o meio intra-uterino, no qual o feto se encontra, constitui um ambiente idiossincrático único, que o protege da estimulação mecânica potencialmente nociva<sup>7</sup>.

A espectroscopia de infravermelhos tem sido utilizada para avaliar alterações hemodinâmicas corticais e assim permitir determinar quais as áreas corticais mais activas num determinado momento, tendo em conta a hemoglobina oxigenada. Dois estudos caso-controlo em recém-nascidos pré-termo, utilizaram este método para determinar as alterações hemodinâmicas no córtex somatossensorial quando estes foram expostos a um estímulo nódico e a um estímulo táctil, tendo verificado um aumento significativo da concentração da hemoglobina oxigenada no córtex somatossensorial contralateral ao estímulo nódico. Nestes estudos, estas respostas foram observadas em recém-nascidos com apenas 25 semanas<sup>28,29</sup>.

#### Estudos comportamentais

Vários trabalhos procuraram estudar as respostas comportamentais associadas a estímulos nociceptivos como forma indirecta de comprovar a dor fetal. A partir das 26 semanas de gestação foi identificado o reflexo de retirada em recém-nascidos pré-termo, quando expostos a um estímulo nódico<sup>2,15,30</sup>. A demonstração exclusiva da existência deste tipo de reflexos não evidencia a capacidade fetal para a percepção dolorosa consciente, uma vez que estes reflexos de retirada resultam da actividade ao nível da medula espinhal sem intervenção dos circuitos neuronais a montante, ou seja sem activação do córtex cerebral. Estes reflexos podem ser observados em recém-nascidos anencéfalos<sup>8,16,30</sup>. Quando estes reflexos são comparados com a resposta do adulto a um estímulo nódico, nos recém-nascidos pré-termo são desencadeados por um estímulo de menor intensidade e são hiper-activos<sup>8,11,30</sup>. A explicação fisiológica passa pelo atraso do desenvolvimento das vias inibitórias descendentes, que só são funcionais no período pós-natal e que modulam e inibem a resposta à dor<sup>1,11,15,30</sup>. Progressivamente vai havendo um aumento do limiar da resposta, o que sugere a maturação da capacidade de distinção entre o estímulo nódico e não nódico, reflectindo uma maior organização do sistema nervoso (SN)<sup>8,15,28</sup>. Os estudos comportamentais também identificaram em recém-nascidos pré-termo, expressões faciais em resposta a estímulos nódicos, como a picada do

calcanhar, a partir das 26 semanas de gestação, sendo estes movimentos semelhantes aos observados no adulto aquando da experiência dolorosa<sup>7,11,15,30-33</sup>. No entanto, outros trabalhos mostraram que, na presença de patologia neurológica com lesão cortical, estas respostas também estavam presentes, reflectindo a opinião de que estes não são controlados pelo córtex, e por isso não representam necessariamente percepção consciente da dor<sup>8,11,34</sup>.

#### Respostas ao stress

As alterações hemodinâmicas e endócrinas em resposta ao stress, desencadeadas por procedimentos invasivos, têm sido utilizadas para inferir acerca da percepção dolorosa<sup>1,8,27</sup>. Sabe-se que o estímulo nódico condiciona a activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, bem como do sistema nervoso autónomo, com um aumento de noradrenalina, cortisol e βendorfina<sup>11,15,27,35</sup>. As respostas ao stress não constituem, porém, evidência inequívoca de dor fetal, pois estes sistemas podem ser activados sem processamento cortical consciente e em situações não dolorosas. No entanto, se estas respostas não ocorrem, então é muito pouco provável que o feto esteja a experimentar dor num dado momento<sup>1,7,8,11,27</sup>. Por outro lado, a sua presença de uma forma contínua ou repetitiva ao longo do tempo revelou a possibilidade de acarretar consequências a longo prazo e, quando inibidas por analgesia ou anestesia fetal poderão associar-se a um melhor prognóstico<sup>3,8,27,36</sup>. Os estudos neste âmbito mostram que desde as 16 semanas de IG há um aumento significativo dos valores de noradrenalina e βendorfina após exposição a procedimentos invasivos, e a partir da 20ª semana há um aumento do valor do cortisol nas mesmas condições (facto este que se parece relacionar com a maturação mais tardia da glândula supra-renal)<sup>8,35,37</sup>. Verificou-se um aumento significativo das concentrações plasmáticas fetais de cortisol, β-endorfina e noradrenalina associados a transfusão sanguínea via veia intra-hepática, procedimento que implica a punção através do abdómen fetal. Esses resultados não foram observados quando a transfusão se realizou ao nível da inserção placentar do cordão umbilical, região não enervada<sup>35,37</sup>. Observou-se que, a partir das 16 semanas de IG, quer na colheita, quer na transfusão de sangue ao nível da veia intra-hepática, havia uma redistribuição da circulação sanguínea, com um aumento do fluxo ao nível cerebral, o que não foi detectado quando a intervenção ocorreu no cordão umbilical<sup>38</sup>. Foi demonstrado que esta resposta hemodinâmica e endócrina poderia ser atenuada pela administração de analgésicos<sup>9,39</sup>. Alterações da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da saturação de oxigénio também têm sido utilizadas para indirectamente avaliar a dor no período neonatal em recém-nascidos pré-termo; no entanto, na maioria dos estudos estas não diferem significativamente em procedimentos dolorosos e não dolorosos<sup>7,8,31</sup>.

#### Efeitos a longo prazo

A importância do conhecimento da dor fetal, independentemente da capacidade do feto perceber a dor de forma consciente, prende-se com a hipótese de a exposição *in utero* ao estímulo nódico se poder relacionar com repercussões neurológicas a longo prazo, nomeadamente sensibilização futura



a experiências dolorosas ou de stress, alterações do comportamento, da atenção ou da aprendizagem<sup>1,7,9,11,19,27</sup>. A evidência, tal como foi dito anteriormente, provém de estudos realizados em animais e recém-nascidos pré-termo.

Os estudos animais sugerem que o stress fetal e neonatal pode acarretar efeitos a longo prazo, devido a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-GSR<sup>40-44</sup>. Trabalhos realizados em ratos constataram que o estímulo stressante induz um aumento permanente da densidade de receptores glicocorticóides no hipocampo e, como tal, das respostas comportamentais ao stress ao longo da vida<sup>40</sup>. A administração de hormonas de stress a grávidas-rato, bem como situações de stress provocado no período pré-natal a grávidas-macaco, estiveram associadas a aumento das respostas hormonais e comportamentais a novos agentes potencialmente agressivos<sup>41,42</sup>. Crias de macacos *rhesus*, cuja progenitora foi exposta a situações de stress durante a gestação, apresentavam valores basais de ACTH e cortisol mais elevados e evidenciavam menores níveis de atenção e de maturidade motora, comparativamente ao grupo controlo<sup>43,44</sup>.

Existe evidência humana de que uma única experiência dolorosa ou stressante no período neonatal pode condicionar efeitos a longo prazo<sup>1,8,9,19</sup>. Estudos efectuados em recém-nascidos masculinos, que foram circuncidados no período neonatal, mostraram respostas de comportamento à dor mais intensas na vacinação subsequente (4 a 6 meses depois), do que aqueles que não haviam sido circuncidados. A administração prévia dum analgésico tópico no grupo circuncidado associou-se a respostas mais atenuadas na vacinação posterior<sup>45</sup>. Os recém-nascidos pré-termo estão sujeitos, durante o internamento hospitalar, a múltiplos procedimentos invasivos potencialmente dolorosos, tais como a entubação endotraqueal e a colocação de acessos venosos<sup>46</sup>. Tal facto, associado à imaturidade que lhes é inerente, parece conduzir a inúmeras alterações, nomeadamente das respostas do eixo hipotálamo-hipófise-GSR, do desenvolvimento cerebral, da sensibilidade à dor e comportamentais. Nos cuidados de rotina não dolorosos (por exemplo a mudança de fralda) estes recém-nascidos demonstraram uma hipersensibilidade<sup>46,47</sup>. Em relação ao tipo de parto, estudos realizados no ser humano verificaram que, os bebés nascidos de parto vaginal instrumentado apresentavam uma maior elevação do cortisol salivar, bem como um maior período de choro aquando da vacinação, às 8 semanas de vida, comparativamente aos que nasceram de parto eutócico. Os bebés nascidos por cesariana electiva apresentaram menores níveis de catecolaminas e cortisol e a menor resposta ao estímulo doloroso<sup>48</sup>. Catástrofes naturais, como a tempestade de gelo vivida no Quebec em 1998, permitiram comprovar que a exposição da grávida a tais situações de stress pode influenciar o feto. Essas crianças, quando avaliadas aos 5 anos de idade, apresentavam diminuição das capacidades cognitivas e da linguagem<sup>49</sup>.

### Implicações clínicas

Ao longo das últimas décadas, houve um grande avanço no campo da terapia fetal nomeadamente na cirurgia fetal. Perante as possibilidades terapêuticas actuais, levantou-se a questão da necessidade de administração de analge-

sia/anestesia ao feto<sup>3,4</sup>. No âmbito da medicina fetal, são realizados vários procedimentos terapêuticos, destacando-se a cirurgia fetal invasiva (acesso fetal por laparotomia e histerotomia), a cirurgia fetal minimamente invasiva (acesso fetal via endoscópica ou por meio de agulha) e a terapia fetal não cirúrgica (como por exemplo, as transfusões sanguíneas e a administração de fármacos ao feto). A maioria destas intervenções é efectuada a partir do 2º trimestre<sup>3,4,50</sup>.

A evidência da existência de dor fetal não é imprescindível para justificar a anestesia/analgesia fetal<sup>3,4,8,50</sup>, que cumprem muitos outros objectivos não relacionados com a dor fetal: imobilização fetal (melhorando o acesso ao feto e optimizando o sucesso da técnica invasiva); prevenção de respostas hormonais ao stress (as quais estão associadas a mau desfecho cirúrgico nos recém-nascidos); estabelecimento e manutenção do relaxamento uterino (o que permite um melhor acesso cirúrgico, prevenção do parto pré-termo e descolamento placentar); bem como garantir a oxigenação fetal e a segurança materna<sup>3,50</sup>.

Vários estudos sugerem que a anestesia/analgesia fetal poderá inibir a dor, caso o feto tenha capacidade de a perceber, limitando os possíveis efeitos a longo prazo dessa experiência intra-uterina desagradável. Quando a preocupação primordial é garantir o bem-estar fetal, então, apesar da discussão acerca da existência ou não da dor fetal, a anestesia e analgesia fetais, desde que não sejam prolongadas, assumem-se como fundamentais durante os procedimentos invasivos. Muitos trabalhos confirmam que, a resposta ao stress resultante de procedimentos invasivos pode ser atenuada pelo uso de anestésicos/analgésicos<sup>3,4,35,39</sup>. Um exemplo é a administração prévia de fentanil por via intravenosa a fetos entre as 20-35 semanas de gestação, que atenuou significativamente a subida de valores de  $\beta$  endorfina e a resposta cerebrovascular, aquando da realização de transfusão sanguínea via VIH, sendo esta resposta semelhante à observada nos fetos que realizaram a transfusão via inserção placentar do cordão umbilical<sup>39</sup>. Outros autores discutiram a utilidade da analgesia fetal antes ou imediatamente a seguir a um parto vaginal instrumentado, para impedir os efeitos da resposta ao stress exagerada neste tipo de parto<sup>48,49</sup>.

A escolha da analgesia/anestesia no âmbito da medicina fetal é muito variável entre os diferentes centros e segundo os vários procedimentos<sup>1,3-5,8,50</sup>. Na cirurgia fetal invasiva, que exige a laparotomia/histerotomia, é necessário garantir a anestesia materna e fetal e a manutenção da tocolise intra-operatória, pelo que se recomenda a anestesia geral. No entanto, é de salientar, que a anestesia geral na grávida se associa a um aumento da morbimortalidade materna, relacionada com complicações respiratórias e hemorrágicas<sup>3,4,50</sup>. Relativamente às intervenções menos invasivas, realizadas por via endoscópica ou através do uso de agulhas e guiadas por ecografia, estas podem ser realizadas com a administração de analgesia local ou regional materna. No entanto, por vezes, a mãe recebe sedação endovenosa para redução da ansiedade<sup>3,50</sup>. Não há nestes casos protocolos bem definidos de analgesia fetal, porém, é importante garantir a imobilidade fetal. Têm sido propostas algumas técnicas, nomeadamente a administração directa de fármacos ao feto, via materna por infusão contínua ou por via amniótica<sup>3,5,50</sup>.

**Tabela 2 – Evidência fisiológica, estudos comportamentais e respostas ao stress – idade gestacional em que existe evidência de funcionalidade das estruturas neuroanatômicas integradas no circuito de percepção consciente de dor<sup>4,6-8,11-13,22-44</sup>**

Evidência		IG	Limitações
EEG	Potenciais evocados somato-sensoriais com componente constante e distinto	29	Actividade EEG isolada não prova funcionalidade
	1º padrão EEG de sono activo e vigília	30	Ausência de padrão específico de dor Padrões de adulto não são aplicáveis ao feto Vigília é insuficiente para provar consciência
Comp	Reflexos de retirada	8	Não provam capacidade fetal de percepção dolorosa consciente
	Resposta ao som	20	
	Tónus corporal variável	28	
	Expressões faciais	30-32	
Resp ST	Alterações hemodinâmicas	16	Ocorrem em situações não dolorosas
	Alterações neuroendócrinas	18	Não requerem processamento cortical

Legenda: Comp – estudos comportamentais; Resp St – respostas ao stress; IG – idade gestacional expressa em semanas.

## Conclusão

A dor é uma experiência sensorial e emocional subjectiva, que implica o reconhecimento consciente de um estímulo como desagradável. Sendo o feto incapaz de nos dizer o que sente, não existe nenhum método directo de a quantificar. Assim, a existência de dor fetal constitui ainda uma incógnita a que se tem associado crescente investigação e muita controvérsia.

À luz dos conhecimentos actuais, extrapolados a partir de estudos animais e de recém-nascidos pré-termo, o feto não tem capacidade neuroanatômica e funcional de perceber a dor antes das 28-30 semanas, altura em que a vigília é evidente, ainda que transitoriamente, podendo indicar a possibilidade deste atingir um estado de consciência. A compreensão neurobiológica da dor é muito mais complexa do que o conhecimento do desenvolvimento anatómico e fisiológico das vias nociceptivas. Os dados apresentados acerca dos principais estudos nesta área não têm em conta as idiossincrasias inerentes ao meio intra-uterino, e não permitem afirmar inequivocamente a percepção consciente de dor fetal perante a exposição a um estímulo nódico.

Independentemente de se comprovar essa capacidade, existe evidência científica directa e indirecta de que experiências nódicas, únicas ou repetidas, após as 16 semanas, quando o sistema nervoso ainda se está a desenvolver, podem condicionar o neurodesenvolvimento e associar-se a alterações comportamentais e endócrino-metabólicas a longo prazo. Os efeitos resultantes da experiência dolorosa no período fetal foram, no entanto, ainda pouco explorados, mas alertaram para a possível necessidade de analgesia/anestesia em procedimentos fetais.

Investigação aprofundada nesta área é necessária no momento em que assistimos ao progressivo avanço da Medicina Fetal. É necessário clarificar o impacto da nocicepção fetal no neurodesenvolvimento futuro, bem como avaliar neste âmbito a necessidade de analgesia/anestesia fetal. (tabela 2)

## BIBLIOGRAFIA

- Glover V, Fisk NM. Fetal pain: implications for research and practice. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:881-6.
- Benatar D, Benatar M. A pain in the fetus: toward ending confusion about fetal pain. *Bioethics.* 2001;15:57-76.
- Cox PBW, Gogarten W, Strümper D, Marcus MAE. Fetal surgery, anaesthesiological considerations. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17:235-40.
- Robinson MB. Frontiers in fetal surgery anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 2006;44:1-15.
- Huang W, Deprest J, Missant C, Van de Velde M. Management of fetal pain during invasive fetal procedures. A review. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2004;55:119-23.
- Debarge VH, Bresson S, Jaillard S, Elbaz F, Riou Y, Dalmás S, et al. Development of a New Model to Investigate the Fetal Nociceptive Pathways. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:415-9.
- Mellor DJ, Diesch TJ, Gunn AJ, Bennet L. The importance of 'awareness' for understanding fetal pain. *Brain Research reviews.* 2005;49:455-71.
- Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal Pain: a multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 2005;294:947-54.
- Loweey CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJS. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol.* 2007;31:275-82.
- International Association for the study of pain. IASP Pain Terminology. 2004.
- Vanhatalo S, Nieuwenhuizen O. Fetal pain? *Brain Dev.* 2000;22:145-50.
- Lagercrantz H, Changeux JP. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res.* 2009;65:255-60.
- Derbyshire SWG. Can fetus feel pain? *BMJ.* 2006;332:909-12.
- Derbyshire SWG. Fetal pain: an infantile debate. *Bioethics.* 2001;15:77-84.
- Derbyshire SWG. Locating the beginnings of pain. *Bioethics.* 1999;13:1-31.
- Kostovic I, Judas M, Petanjek Z, Simic G. Ontogenesis of goal-directed behaviour: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol.* 1995;19:85-102.
- Marin-Padilla M. Structural organisation of the human cerebral cortex prior to the appearance of the cortical plate. *Anat Embryol.* 1983;168:21-40.

18. Konstantinidou AD, Silos-Santiago I, Flaris N, Snider WD. Development of the primary afferent projection in human spinal cord. *J Comp Neurol.* 1995;354:1-12.
19. Kostovic I, Judas M. Correlation between the sequential ingrowth of the afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec.* 2002;267:1-6.
20. Kostovic I, Ravik P. Development 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.
21. Ulfing N, Neudorfer F, Bohl J. transient structures of the human fetal brain: subplate, thalamic reticular complex, ganglionic eminence. *Histol Histopathol.* 2000;15:771-90.
22. Clancy RR, Bergqvist AGC, Dlugos DJ. Neonatal electroencephalography. In: Ebersole JS, Pedley TA, editors. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 3<sup>rd</sup> ed Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 160-234.
23. Torres F, Anderson C. the normal EEG of the human newborn. *J Clin Neurophysiol.* 1985;2:89-103.
24. McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20:185-215.
25. Evans BM. Sleep, consciousness and the spontaneous and evoked electrical activity of the brain. Is there a cortical integrating mechanism? *Neurophysiol Clin.* 2003;33:1-10.
26. Okai T, Kozuma S, Shinozuka N, Kuwabara Y, Mizuno M. A study on the development of sleep-wakefulness cycle in the human fetus. *Early Hum Dev.* 1992;29:391-6.
27. Anand KJS, Phil D, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med.* 1987;317:1321-9.
28. Slater R, Cantarella A, Gallela S, Worley A, Boyed S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 2006;26:3662-6.
29. Bartocci M, Bergqvist LL, Langercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain.* 2006;122:109-17.
30. Lloyd-Thomas AR, Fitzgerald M. Reflex responses do not necessarily signify pain. *BMJ.* 1996;797-8.
31. Lindh V, Wiklund U, Sandman PO, Hakanson S. Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability. *Early Human Dev.* 1997;48:131-42.
32. Johnston CC, Stevens B, Yang F, Horton L. Developmental changes in response to heelstick in preterm infants: a cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38:438-45.
33. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Wienberg J. Body movements: an important additional factor in discriminating pain from stress in preterm infants. *Clin J Pain.* 2005;21:491-8.
34. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Whitfield MF. Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 week's postconceptional age? *Pediatrics.* 2002;110:570-6.
35. Gitau R, Fisk NM, Teixeira JMA, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:104-9.
36. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science.* 1996;273:749-50.
37. Giannakouloupoloulos BS, Glover V, Sepulveda W, Kourtis P, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and  $\beta$ -endorphin response to intrauterine needling. *Lancet.* 1994;344:77-81.
38. Teixeira JMA, Glover V, Fisk NM. Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1018-25.
39. Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, Giannakouloupoloulos X, Cameron AD, Glover V. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology.* 2001;95:828-35.
40. Meaney M, Aitken DH. The effects of early postnatal handling on hippocampal glucocorticoid receptor concentrations: temporal parameters. *Dev Brain Res.* 1985;22:301-4.
41. Fujii T, Hrinaka M, Hata M. Functional effects of glucocorticoid exposure during fetal life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.* 1993;17:279-93.
42. Clarke AS, Wittwer DJ, Abbott DH, Schneider ML. Long term effects of prenatal stress on HPA reactivity in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol.* 1994;27:257-69.
43. Schneider ML, Roughton EC, Koehler A, Lubach GR. Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development.* 1999;70:263-74.
44. Clarke AS, Wittwer DJ, Abbott DH, Schneider ML. Long term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol.* 1994;27:257-69.
45. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet.* 1997;349:599-603.
46. Grunau RE, Holsti L, Peters JWB. Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2006;11:268-75.
47. Taddio A, Shah V, Gilbert-Macleod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002;288:857-61.
48. Vogl SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, et al. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG.* 2006;113:441-5.
49. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Siampi A, King S. Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5 1/2-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr.* 2008;47:1063-72.
50. Myers L, Cohen D, Galinkin J, Gaiser R, Kurth D. Anesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2002;12:569-78.