

## Estimulação tátil-cinestésica: uma integração entre pele e sistema endócrino?

### *Tactile-kinesthetic stimulation: integration between skin and endocrine system?*

Monalisa C. Fogaça <sup>1</sup>  
Werther B. de Carvalho <sup>2</sup>  
Ieda T. N. Verreschi <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Endocrinologia. Departamento de Medicina. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo  
<sup>2</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrico. Departamento de Medicina. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo

<sup>3</sup> Departamento de Endocrinologia. Laboratório de Esteróides. Departamento de Medicina. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo. Rua Pedro de Toledo, 781, 13º andar. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04.039-032  
E-mail: ieda@endocrino.epm.br

#### Abstract

*A literature review on skin neuroendocrine aspects and the consequences of the tactile-kinesthetic stimulation on the adrenal cortex are presented. The articles were identified through MEDLINE and LILACS data bases, using the keywords "suprarenal cortex", "skin", "massage", "infants", "glucocorticoid" and "circadian rhythm". Single articles published between 1990 and 2003 were considered, as well as outstanding ones prior to this period. Studies recognize that the hypothalamus, the pituitary and the adrenal gland are dynamic organs during fetal and neonatal development, and that stress responses are active at birth. Most of the studies reviewed, using tactile-kinesthetic stimulation, both in humans and animals, confirm skin's ability to metabolize, coordinate and organize external stimuli, attempting to maintain both external and internal homeostasis, demonstrating an interaction between the neuroendocrine system and tactile stimulation. Tactile-kinesthetic stimulation seems to have an effect on hormonal reactivity, although the issue demands further investigation.*

**Key words** Adrenal cortex, Skin, Massage, Infant, Circadian rhythm, Glucocorticoids

#### Resumo

*Apresenta-se uma revisão da literatura sobre os aspectos neuroendócrinos da pele e as conseqüências da estimulação tátil-cinestésica sobre o córtex adrenal. Os artigos foram identificados a partir das bases de dados MEDLINE e LILACS, usando as palavras-chave "córtex supra-renal", "pele", "massagem", "lactentes", "glucocorticóide" e "ritmo circadiano". O período pesquisado foi de 1990 a 2003. Foram também consultados artigos de destaque publicados antes desse período. Estudos reconhecem o hipotálamo, a hipófise e a glândula adrenal como órgãos dinâmicos durante o desenvolvimento fetal e neonatal, e que respostas de estresse estão presentes ao nascer. A maioria dos estudos revisados, utilizando a estimulação tátil-cinestésica, seja em humanos ou animais, evidencia a capacidade da pele em metabolizar, coordenar e organizar estímulos externos, procurando manter a homeostase interna e externa, demonstrando a interação entre sistema neuroendócrino e a pele. A estimulação tátil-cinestésica parece ter um efeito sobre a reatividade hormonal, porém essa questão merece uma investigação mais aprofundada.*

**Palavras-chave** Córtex supra-renal, Pele, Massagem, Lactente, Ritmo circadiano, Glucocorticóides

## Introdução

Há controvérsias em relação ao uso de massagem terapêutica e suas implicações em bebês hospitalizados. Estudos recentes<sup>1-3</sup> relatam melhora no desenvolvimento comportamental, mudanças nos parâmetros fisiológicos, e desempenho superior na Escala de Brazelton, além de modificações significativas entre sistema nervoso autônomo e eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que são os mediadores dos efeitos da mesma.

Recente pesquisa<sup>4</sup> revela a atividade neuroendócrina da pele, particularmente, seu papel modulador, ou seja, através de comunicações inter-sistêmicas ou periféricas, participa da manutenção da homeostase orgânica.

Os hormônios esteróides produzidos pelo córtex adrenal fetal regulam a homeostase intra-uterina, a maturação dos órgãos necessários para sobrevivência extra-uterina e, em algumas espécies, a preparação para o parto. O desenvolvimento apropriado e funcional do córtex adrenal fetal, portanto, é importante para maturação fetal e sobrevivência neonatal. O córtex adrenal fetal, por si mesmo, passa por mudanças maturacionais, na preparação de seu papel principal pós-natal, isto é, a produção de glicocorticóides e mineralocorticóides, além de garantir a autonomia cortical adrenal, já na ausência da placenta.<sup>5</sup>

O desenvolvimento e a função biológica do córtex adrenal fetal em primatas foram extensamente revistos por Mesiano e Jaffe,<sup>5</sup> em 1997.

Vários estudos<sup>6-10</sup> reconhecem o hipotálamo, a hipófise e a glândula adrenal como órgãos dinâmicos durante o desenvolvimento fetal e neonatal, e que respostas de estresse estão presentes ao nascer.

A maioria dos estudos revisados,<sup>1-3</sup> utilizando a estimulação tátil-cinestésica, seja em animais ou humanos, evidencia a capacidade da pele em metabolizar, coordenar e organizar estímulos externos, procurando manter a homeostase interna e externa, demonstrando a interação entre sistema neuroendócrino e a pele.

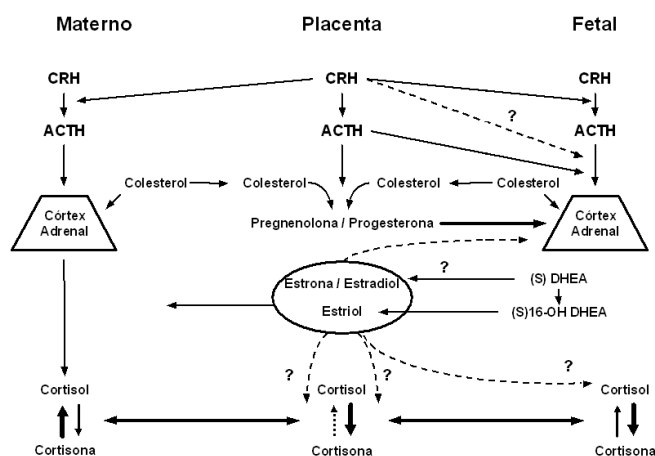
## Métodos

A presente revisão compreendeu o período de 1990 a 2003. Foram também consultados artigos de destaque publicados antes desse período. Os artigos foram identificados a partir das bases de dados MEDLINE e LILACS, usando as palavras-chave "córtex-adrenal", "pele", "massagem", "lactentes", "glicocorticóide" e "ritmo circadiano" e seus correspondentes em língua inglesa.

Nesta revisão é abordada a importância do córtex adrenal, além das implicações do sistema HHA em resposta ao estresse e a instalação do ritmo circadiano do cortisol. Em seguida, aprofunda-se a compreensão em relação à pele e ao sistema neuroendócrino, indicando através de estudos em animais e seres humanos, os efeitos da estimulação cutânea sobre o eixo HHA, demonstrando ainda que a utilização da estimulação tátil-cinestésica parece ter efeito sobre a reatividade hormonal.

Figura 1.

Relação entre a placenta e os diversos órgãos endócrinos do feto, durante a gestação.



Fonte: Bolt RJ et al. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002.<sup>9</sup>

## Adrenal: ontogenia e importância

O desenvolvimento e a função do córtex adrenal fetal em primatas têm distinção de acordo com a espécie. Durante o segundo trimestre gestacional em humanos e primatas superiores, as glândulas adrenais do feto são desproporcionalmente ampliadas e demonstram crescimento extraordinário e atividade esteroidogênica, em especial no compartimento cortical, conhecido como zona fetal. Por volta da 20ª semana gestacional, a zona fetal ocupa entre 80% - 90% do volume cortical e produz entre 100-200mg/dia de androgênos C<sub>19</sub>, Sulfato de Deidroepiandrosterona (SDHEA), que são quantitativamente os principais esteróides produzidos pela glândula adrenal fetal em primatas durante a

gestação<sup>5</sup>. Portanto, a glândula adrenal fetal produz cortisol no início da gestação, indicando que o córtex adrenal fetal humano é responsivo ao ACTH e produz SDHEA, precocemente<sup>6</sup> (Figura 1).

### Sistema HHA e resposta de estresse

É reconhecido que o hipotálamo, a hipófise e glândula adrenal são órgãos dinâmicos durante o desenvolvimento fetal, e que o desenvolvimento do eixo HHA é essencial para regulação da homeostase intra-uterina, maturação e diferenciação dos órgãos vitais necessários para imediata sobrevivência neonatal.<sup>6-10</sup> Deste modo, podemos dizer que o eixo HHA e o sistema simpático adrenomedular são os componentes neuroendócrinos centrais em relação à resposta de estresse. A liberação de cortisol e catecolaminas da glândula adrenal preparam o indivíduo para enfrentar as demandas metabólicas, físicas e psicológicas do estressor.<sup>11-12</sup> Respostas de estresse em crianças indicam que o sistema neuroendócrino é responsivo a eventos estressantes ao nascer.<sup>13</sup>

Apesar da grande transformação do córtex adrenal, que ocorre imediatamente após o nascimento, não há evidência clínica de insuficiência adrenocortical em lactentes durante esse período crucial. Em contraste, bebês prematuros doentes e de baixo peso ao nascer, formam um único grupo, por serem potencialmente debilitados para liberar glicocorticóide durante situações estressantes. Alguns bebês pré-termo de baixo peso ao nascer, em particular aqueles com menos de 1000 gramas, têm baixa concentração de cortisol sérico, mas altas concentrações de precursores de cortisol, como 11-deoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona, o que, comparado com bebês a termo, indica que a atividade de alguma enzima esteroidogênica adrenal pode estar reduzida como resultado da imaturidade adrenocortical nesses bebês.<sup>6</sup>

### Instalação do ritmo circadiano do cortisol

De acordo com as respostas iniciais do eixo HHA infantil, pode-se dizer que os ritmos circadianos estão presentes, precocemente, no bebê.<sup>14,15</sup>

Em mamíferos, os ritmos circadianos são sustentados por um ou mais "relógios", localizados no hipotálamo, sugerindo a presença de um ciclo de 24 horas da função adrenal fetal. Desta forma, os fetos quando são expostos a sinais do meio externo (por exemplo: a luz que atravessa a parede abdominal e

uterina), podem convertê-los em informações circadianas. Em algumas espécies, a inervação da retina em relação ao núcleo supraquiasmático é formada durante a vida fetal e estes fetos respondem à luz externa in utero. Além disso, o ritmo das secreções hormonais parece ter um papel importante na regulação da atividade uterina, bem como próximo ao nascimento.<sup>16</sup>

Portanto, diversos ritmos circadianos, gerados pelo núcleo supraquiasmático materno, podem "ativar" o relógio biológico fetal produzindo cortisol (e/ou CRF), melatonina e contrações uterinas. O ritmo de CRF materno e/ou cortisol podem influenciar a atividade do núcleo supraquiasmático fetal, através de uma grande quantidade de receptores de glicocorticóide presentes durante o desenvolvimento inicial do núcleo supraquiasmático e/ou pela ação direta do cortisol sobre a atividade uterina e fetal.<sup>17</sup>

Na espécie humana, o ritmo da função adrenal fetal é reconhecido por intermédio do ritmo materno de estriol, derivado do precursor adrenal fetal, o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA); concentrações de cortisol são detectadas na artéria umbilical em recém-nascidos humanos a termo, embora não esteja claro se o seu ritmo está presente ao nascer.<sup>18</sup>

### A pele como órgão endócrino

A estimulação cutânea pode produzir mudanças metabólicas e fisiológicas no que se refere ao sistema neuroendócrino e imunológico. A pele funciona como uma barreira biológica metabolicamente ativa, separando a homeostase interna do ambiente externo.<sup>4,19</sup>

A pele humana pode ser afetada por hormônios. Os hormônios regulam a homeostase cutânea.<sup>4</sup> As células epidérmicas podem metabolizar hormônios, e receptores cutâneos ativos convertem sinais hormonais em respostas fisiológicas. O metabolismo de hormônios esteróides na epiderme humana é governado por enzimas específicas encontrados nos queratinócitos. Os queratinócitos epidérmicos e os fibroblastos da pele podem metabolizar hormônios esteróides para produzir novas ações hormonais na pele.<sup>20</sup> Por exemplo, a cultura de queratinócito humano converte desoxicorticosterona em 5  $\alpha$ -diidrodesoxicorticosterona, progesterona em 5  $\alpha$ -diidrodesoxiprogesterona, testosterona e androstenediona em 5  $\alpha$ -diidrotestosterona e 5  $\alpha$ -androstenediona, respectivamente, e estrona em estradiol-17 $\beta$ .<sup>21,22</sup> Transformações metabólicas de cortisol-4-<sup>14</sup>C na pele humana tem sido comunicadas.<sup>23</sup> Os

efeitos dos corticosteróides e hormônios tireoideanos estão inter-relacionados no metabolismo cutâneo. Os gli-cocorticóides podem aumentar a conversão periférica de  $T_4$  para  $T_3$ .<sup>24</sup> Os homônios tireoideanos aumentam a biossíntese de colesterol<sup>25</sup> e estimulam a incorporação de esterol e éster esterol na epiderme.<sup>26</sup> Os glicocorticóides podem também reduzir a proliferação de queratinócitos e aumentar a queratinização na cultura de pele.

O efeito dos glicocorticóides sobre a pigmentação cutânea é bem conhecido: por exemplo, a hiperpigmentação pode ser observada na Síndrome de Cushing e na doença de Addison.

Excessos de glicocorticóides podem desencadear outras mudanças na pele, tais como eritema facial, hirsutismo, erupções acneicas, aumento do depósito de gordura, entre outras. Portanto, a pele é um órgão endócrino competente, capaz de produzir, converter e reagir a hormônios. Além disso, mudanças na quantidade de hormônios ou modificações em suas estruturas moleculares podem também alterar as respostas cutâneas em relação aos sinais endócrinos.<sup>20</sup> Particularmente, a epiderme tem uma poderosa capacidade metabólica e endócrina. Essa concepção atual, da pele como órgão neuroendócrino, reúne os aspectos imunológicos, endocrinológicos e neurobiológicos.<sup>4</sup>

## A pele e o estresse

Respostas fenotípicas de estresse cutâneo são coordenadas por um sistema neuroendócrino local, envolvendo a produção de hormônios com expressão nos seus receptores correspondentes. Importantes componentes desse sistema neuroendócrino cutâneo, são os hormônios produzidos pelo eixo HHA, incluindo o CRH, a pró-opiomelanocortina (POMC), o ACTH, o  $\alpha$ -MSH (Hormônio Estimulante de Melanócitos) e a  $\beta$ -endorfina cujos receptores são expressos nas suas próprias células ou células vizinhas, participando de mecanismos parácrinos ou autócrinos. O sistema POMC cutâneo é ativado em resposta aos estresses interno e externo, através de estruturas locais, para estabilizar a organização e as funções da pele, e prevenir o desequilíbrio da homeostase interna.<sup>4,19,20</sup>

Em virtude da sua diversidade estrutural e funcional, a pele possui mecanismos internos para lidar com os estressores de baixa magnitude, que prejudiquem tecidos e/ou células, isto é, antes de causar a resposta sistêmica. Preferencialmente, tais mecanismos de defesa devem possuir capacidade "sensório-estressante" de alta sensibilidade, devido à

relativamente baixa intensidade de constantes pleiotrópicos físico-químicos e agressores biológicos que afetam a pele. Então, os mecanismos de respostas de estresse da pele podem ser registrados através de informações ambientais, uma vez que este limiar crítico é atingido, causando uma resposta biológica organizada. Portanto, esse mecanismo de resposta de estresse cutâneo deve ser eficiente, auto-regulado em intensidade e ativo em seu campo, e com capacidade de diferenciação dos estímulos ambientais, de sinais biologicamente relevantes. Essas propriedades implicam constante reconhecimento de sinais e respostas rápidas, a fim de restabelecer a homeostase dos tecidos. Respostas desejáveis poderiam envolver, por exemplo, a estimulação de trajetos biossintéticos locais para a fabricação de "tamponamentos" moleculares, a fim de neutralizar os efeitos prejudiciais de agressores químicos, biológicos e físicos.<sup>27</sup>

É bem conhecido que a pele dos mamíferos é um alvo caracterizado pelos derivados da POMC, ACTH e peptídeos de MSH, que contêm POMC.<sup>28-31</sup> Tem sido mostrado que a pele possui a capacidade intrínseca para produzir de fato a POMC, tão bem quanto os peptídeos de CRH. A modulação cutânea da produção de CRH e POMC poderia ser mediada pelas citocinas pró-inflamatórias, em nível sistêmico. Deste modo, a pele expressa de forma equivalente o funcionamento do eixo HHA, podendo atuar como um sistema de defesa cutâneo, operando como coordenador e executor de respostas locais de estresse.<sup>27</sup>

Slominski,<sup>32</sup> e Slominski *et al.*<sup>33</sup> documentaram a produção e regulação de peptídeos da POMC e CRH na pele de mamíferos em resposta ao estresse cutâneo. Mecanismos cutâneos reguladores de expressão gênica de CRH e POMC são comparados com seus homólogos centrais, e a função de peptídeos locais derivados de CRH e POMC é discutida dentro do contexto de resposta da pele ao estresse. Informações são fornecidas na caracterização experimental de receptores para peptídeos de CRH e POMC em células da pele. Esses dados terminam por estabelecer a necessidade de pesquisas clínicas e experimentais, a respeito de mediadores cutâneos em resposta a estressores biológicos, químicos e físicos.

## Estimulação tátil-cinestésica e seus efeitos sobre a pele

Estudos em animais e humanos, utilizando a estimulação tátil-cinestésica,<sup>1-3,34-36</sup> evidenciaram a capacidade da pele em metabolizar, coordenar e organizar

estímulos externos, mantendo a homeostase interna e externa, sinalizando para a interação existente entre sistema neuroendócrino e estimulação cutânea.

### Estimulação tátil-cinestésica em animais

Deve-se salientar que estudos com roedores<sup>34-36</sup> demonstraram que o *handling* (manuseio) no período neonatal aumentou a sensibilidade adrenocortical e hipocampal à inibição de glicocorticóide tipo II por *feedback* em ratos que foram tocados, demonstrando que o manuseio do neonato não altera a sensibilidade *in vivo* da hipófise ao CRF nem ao córtex adrenal ao ACTH, mas a exposição ao manuseio precoce aumenta significativamente a sensibilidade adrenocortical à inibição dos glicocorticóides por *feedback*, pela liberação de corticosterona induzida pelo estresse. Essa sensibilidade aumentada ao *feedback* negativo pelos corticosteróides em ratos manuseados resulta de um número maior de receptores tipo II para glicocorticóides no hipocampo (receptores de *feedback* reguladores da atividade secretora do eixo HHA), sem quaisquer alterações nos sítios tipo II no hipotálamo ou na hipófise.

Portanto, o manuseio neonatal aumenta seletivamente os receptores tipo II de *feedback* de glicocorticóides no hipocampo, e promove aumento da adaptação hipofisária-adrenal ao estresse. Em contraste, a perda de receptores tipo II para glicocorticóides em ratos cronicamente estressados (não-manuseados quando recém-nascidos), ratos idosos e ratos deficientes em vasopressina resulta em hipersecreção de glicocorticóides devido a mecanismos hipocampais que são incapazes de processar o *feedback* dos corticosteróides e dar fim à resposta ao estresse.<sup>34</sup>

A relação entre a secreção hipofisária-adrenal em situações de *handling* e de estresse mantém-se válida.<sup>35,36</sup> Os animais manuseados respondem com maior eficiência funcional na organização de todos os sistemas do corpo. Os não-manuseados não conseguem realizar a organização que se expressa na eficiência funcional e, portanto, são em todos os sentidos menos aptos a enfrentar os ataques e lesões oriundas do meio ambiente.

### Estimulação tátil-cinestésica na espécie humana

Kuhn *et al.*<sup>1</sup> investigaram o impacto da estimulação tátil-cinestésica em bebês pré-termos e neonatos, observando seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático e a hipófise anterior. Amostras de nora-

drenalina, adrenalina, dopamina, cortisol e creatinina na urina foram obtidas, e concentrações séricas do hormônio de crescimento foram analisadas. Os resultados obtidos nesse estudo demonstraram que a estimulação tátil-cinestésica, em bebês pré-termos, produz efeitos na maturação e/ou na atividade do sistema nervoso simpático. O aumento de excreção urinária de adrenalina e noradrenalina, após estimulação tátil-cinestésica, foi associado a ganho de peso e maturação comportamental nos dois grupos estudados. Em contraste, os níveis urinários de dopamina e cortisol foram elevados e o hormônio de crescimento declinou nos dois grupos. Tais resultados demonstram a estreita relação entre a maturação do sistema nervoso simpático e os efeitos da estimulação tátil-cinestésica.

Mooncey *et al.*<sup>37</sup> avaliaram o efeito da massagem em bebês pré-termos, internados em unidade de cuidados intensivos neonatal. Amostras plasmáticas de adrenalina, noradrenalina e cortisol foram obtidas 45 minutos antes do início da massagem e aproximadamente uma hora após a sessão de massagem. Observou-se redução nos níveis de cortisol, enquanto que os níveis de adrenalina e noradrenalina não apresentaram alterações significativas. Esse estudo mostrou a influência da massagem frente às concentrações plasmáticas de cortisol e catecolaminas.

Outro estudo, realizado por Acolet *et al.*<sup>38</sup> procurou avaliar os efeitos do contato pele-a-pele entre mães e bebês. Amostras plasmáticas de cortisol e  $\beta$ -endorfina foram coletadas de recém-nascidos pré-termo, internados em unidade de cuidados intensivos neonatal. As concentrações de cortisol e  $\beta$ -endorfina foram significativamente reduzidas, após o contato pele-a-pele. A redução nas concentrações de cortisol e de  $\beta$ -endorfina indicou que a reatividade do eixo HHA foi alterada pelo contato pele-a-pele entre mães e bebês. Esses achados enfatizam a responsividade do sistema hormonal de bebês em relação ao referido contato.

Gitau *et al.*,<sup>39</sup> também, avaliaram o contato pele-a-pele entre mães e bebês pré-termo e o efeito da massagem sobre a secreção de cortisol salivar. Durante o período de contato pele-a-pele, houve redução significativa de cortisol salivar. Em relação à massagem, os níveis de cortisol salivar variaram, ou seja, em alguns bebês os níveis de cortisol foram reduzidos e em outros bebês elevados, ou não sofreram alteração. Os autores também, procuraram demonstrar a reatividade do eixo HHA frente ao contato pele-a-pele, entre mães e bebês, e o efeito da massagem.

## Massagem terapêutica e concentrações de cortisol salivar

O impacto da massagem terapêutica sobre a secreção de cortisol, em lactentes saudáveis, tem sido estudado por nós.<sup>40</sup> Utilizando um radioimunoensaio para cortisol salivar, cujo controle de qualidade vem sendo aprimorado,<sup>41</sup> as concentrações de cortisol salivar foram observadas antes e após a massagem terapêutica, constatando-se associação entre a atividade adrenocortical e a resposta comportamental de lactentes, que já apresentavam maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical. Durante a massagem terapêutica, não observamos sinais de estresse nos lactentes massageados. Ao contrário, 64% dos lactentes estudados adormeceram, e os demais apresentaram estado comportamental de alerta-tranqüilo.

Embora o ritmo circadiano não tenha sido perdido, os valores de cortisol foram modificados em todos os lactentes, após a massagem terapêutica. Os resultados encontrados em nosso trabalho, demonstram a reatividade do sistema adrenal, frente

à estimulação cutânea. É importante observarmos a diversidade genética e as influências ambientais de nossos lactentes, em relação há outros grupos populacionais.<sup>40</sup>

## Considerações finais

É evidente a necessidade de novas pesquisas, no que se refere à reatividade do eixo HHA frente à estimulação tátil-cinestésica nas fases iniciais do desenvolvimento infantil, bem como a mensuração do estresse, que é dificultada pela escassez de metodologias não-invasivas para dosagens hormonais sinalizadoras desse estado.

As recentes descobertas que indicam a pele como órgão neuroendócrino,<sup>4</sup> bem como a utilização de métodos não-invasivos, como dosagens hormonais salivares, capazes de refletir a responsividade do eixo HHA, oferecem a possibilidade de estudar intervenções comportamentais, tais como a influência da massagem terapêutica sobre a reatividade do sistema hormonal perturbado pelo estresse.

## Referências

- Kuhn CM, Schanberg SM, Field T, Symanski R, Zimmerman E, Scaffidi F, Roberts J. Tactile-kinesthetic stimulation effects on sympathetic and adrenocortical function in preterm infants. *J Pediatr*. 1991; 199: 343-40.
- Mathai S, Fernandez A, Mondkar J, Kanbur W. Effects of tactile-kinesthetic stimulation in preterms: a controlled trial. *Indian Pediatr*. 2001; 38: 1091-8.
- Field T. Massage therapy. *Med Clin North Am*. 2002; 86: 163-71.
- Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*. 2000; 21: 457-87.
- Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and function biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 1997; 18: 378-403.
- Ng PC. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000; 82: F250-4.
- Serón-Ferré M, Riffo R, Valenzuela GJ, Germain AM. Twenty-four-hour pattern of cortisol in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1278-83.
- Brosnan PG. The hypothalamic pituitary axis in the fetus and newborn. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 371-84.
- Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarrevan de Waal HA. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 759-69.
- Serón-Ferré M, Farfán-Torres C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 363-70.
- Negrão AB, Deuster PA, Gold PW, Singh A, Chrousos GP. Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54: 122-8.
- Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984; 224: 452-9.
- Gunnar MR. Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system to stressors in normal infants and children. *Pediatrics*. 1992; 90: 491-6.
- Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clin Endocrinol*. 1996; 44: 157-61.
- Weerth C, van Geert P. A longitudinal study of basal cortisol in infants: intra-individual variability, circadian rhythm and developmental trends. *Infant Behav Dev*. 2002; 25: 375-98.
- Serón-Ferré M, Ducsay CA, Valenzuela GJ. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev*. 1993; 14: 594-609.
- Mirmiran M, Luushof S. Perinatal development of human circadian rhythms. *Progr Brain Res*. 1996; 111: 217-26.
- Serón-Ferré M, Torres C, Parraguez VH, Vergara M, Valladares L, Forcelledo ML, Constandil L, Valenzuela GJ. Perinatal neuroendocrine regulation. Development of the circadian time-keeping system. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 186: 169-73.
- Chuong CM, Nickoloff BJ, Elias PM, Goldsmith LA, Macher E, Maderson PA, Sundberg JP, Tagani H, Plonka PM, Thestrup-Pederson K, Bernard BA, Schröder JM, Dotto P, Chang CM, Williams ML, Feingold Kr, King LE, Kligman AM, Rees JL, Christophers E. What is the 'true' function of skin? *Exp Dermatol*. 2002; 11: 159-87.

20. Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 981-92.
21. Milewich L, Kaimal V, Shaw CB, Sontheimer. Epidermal keratinocytes: a source of 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone production in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62: 739-46.
22. Milewich L, Shaw CB, Sontheimer RD. Steroid metabolism in epidermal keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 548: 66-89.
23. Gomes EC, Hsia SL. In vitro metabolic of testosterone-4-14C and delta-4-androstene-3,17-dione-4-14C in human skin. *Biochemistry.* 1968; 7: 24-32.
24. Bloomstedt B, Einhorn J. Effect of cortisone on peripheral degradation of <sup>131</sup>I-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25:181-8.
25. Mariash CN, Kaiser FE, Sewartz HL, Towle AC, Oppenheimer JH. Synergism of thyroid hormone and high carbohydrate diet in the induction of lipogenic enzymes in the rat. Mechanisms and implications. *J Clin Invest.* 1980; 65: 1126-34.
26. Rosenberg RM, Isseroff RR, Ziboh VA, Huntley AC. Abnormal lipogenesis in thyroid hormone-deficient epidermis. *J Invest Dermatol.* 1986; 86: 244-8.
27. Slominski A, Miiim M. Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 849-51.
28. Luger TA, Scholzen T, Brzoska T, Becher E, Slominski A, Paus R. Cutaneous immunomodulation and coordination of skin stress responses by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 840: 381-94.
29. Slominski A, Paus R, Wortsman J. On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 1993; 93: C1-C6.
30. Slominski A, Miiim M. Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 849-51.
31. Wintzen M, Gilghrest BA. Proopiomelanocortin, its derived peptides, and the skin. *J Invest Dermatol.* 1996; 106: 3-10.
32. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev.* 2000; 80: 979-1020.
33. Slominski A.  $\alpha$ -Endorphin/ $\mu$ -Opiate receptor system in the skin. *J Invest Dermatol.* 2003; 120: 1073-80.
34. Hanger RL, Trwin M, Richter R. Aspectos do desenvolvimento da psiconeuroendocrinologia. In: Lewis M. Tratado de psiquiatria da infância e adolescência. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 82-94.
35. Papaioannou A, Gerozissis K, Prokopiou A, Bolaris S, Stylianopoulos F. Sex differences in the effects of neonatal handling on the animal's response to stress and vulnerability for depressive behavior. *Behav Brain Res.* 2002; 129: 131-9.
36. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science.* 1997; 277: 1659-62.
37. Mooncey S, Giannakouloupoulos X, Glover V, Acolet D, Modi N. The effect of mother-infant skin-to-skin contact on plasma cortisol and  $\beta$ -endorphin concentrations in preterm newborns. *Infant Behav Dev.* 1997; 20: 553-7.
38. Acolet D, Modi N, Giannakouloupoulos X, Bond C, Weg W, Clow A, Glover V. Changes in plasma cortisol and catecholamine concentrations in response to massage in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 29-31.
39. Gitau R, Modi N, Giannakouloupoulos X, Bond C, Glover V, Stevenson J. Acute effects of maternal skin-to-skin contact and massage on saliva cortisol in preterm babies. *J Reprod Infant Psychol.* 2002; 20: 83-8.
40. Fogaça MC, Carvalho WB, Peres CA, Hayashi LF, Verreschi ITN. Salivary cortisol as an indicator of the adrenocortical function in healthy infants with massage therapy. *São Paulo Med J.* 2005; 123: 215-8.
41. Vieira JGH, Noguti KO, Hidal JT, Russo EM, Maciel RM. Ensaio do cortisol na saliva como um método para avaliação da fração livre sérica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1984; 28: 8-10.

---

Recebido em 2 de fevereiro de 2005

Versão final apresentada em 8 de junho de 2006

Aprovado em 27 de julho de 2006