

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM ENFERMAGEM
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO ESTRESSE EM CUIDADORES DE CRIANÇAS
COM NECESSIDADES ESPECIAIS DE SAÚDE**

Biomarkers Associated With Stress in Caregivers Of Children With Special Health Needs

Aluno: Letícia Patrice Mancini Corrêa

Orientador: Aline Cristiane Cavicchioli Okido

Coorientador: Jaqueline Brosso Zonta (doutoranda)

São Carlos

2023

RESUMO

Objetivo: sintetizar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura acerca dos biomarcadores associados ao estresse em cuidadores de crianças com necessidades especiais de saúde. **Método:** revisão integrativa da literatura através da estratégia PICO nas bases de dados *MEDLINE; Cochrane Library; EMBASE; CINAHL; APA PsycINFO; Web of Science e SCOPUS*, além de buscas manuais em fontes diversas como: *Clinical Trial; The British Library; Google Scholar e medRxiv*, e buscas secundária por referência cruzada entre maio e julho de 2021. **Resultados:** amostra composta por sete estudos, um publicado em 2011 e o restante entre 2017 e 2020. A maioria (quatro) dos estudos apresentava delineamento caso-controle, seis estudos utilizaram amostra de saliva para avaliação dos biomarcadores. Os biomarcadores analisados foram cortisol e alfa amilase. **Considerações finais:** de maneira geral, os artigos analisados indicaram que a produção de cortisol é significativamente menor entre os cuidados de crianças com necessidades especiais de saúde. Faz-se importante investir em estudos do tipo ensaio clínico a fim de testar intervenções que possam minimizar o estresse nesta população.

DESCRITORES: Enfermagem Pediátrica; Criança; Biomarcadores; Cortisol; Alfa amilase; Estresse.

INTRODUÇÃO

As Crianças com Necessidades Especiais de Saúde (CRIANES) requerem maior atenção e cuidado dos profissionais de saúde e família uma vez que apresentam agravos físicos, de desenvolvimento, comportamental ou emocional de caráter temporário ou permanente⁽¹⁾. No Brasil, embora o uso dessa terminologia esteja em expansão, o censo populacional se refere a esta clientela como crianças com deficiência⁽²⁾. Segundo estudo que estimou a prevalência e descreveu o perfil das CRIANES nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, essas crianças representam aproximadamente um quarto da população infantil⁽³⁾.

Ao adotar a terminologia CRIANES busca-se valorizar as demandas de cuidados exigidas e não o diagnóstico médico⁽⁴⁾. Dentre os cuidados exigidos destacam-se a necessidade de administração de medicamentos continuamente, administração de dietas enterais, controle glicêmico, reabilitação psicomotora, cuidados com oxigenoterapia, entre outros⁽⁵⁾. Para tanto, os cuidadores de CRIANES realizam ações de cuidado que extrapolam ao prestado rotineiramente à uma criança considerada saudável⁽⁶⁾.

Tais demandas de cuidado refletem na necessidade de reorganizar a vida de toda a família, além de potencializar as dificuldades financeiras, o isolamento social e as manifestações psicológicas ocasionadas pela sobrecarga⁽⁷⁾. Na mesma direção, uma pesquisa que objetivou identificar o tempo dispendido para o cuidado da CRIANES no domicílio revelou que a atenção dedicada ao cuidado gera sobrecarga e estresse nos cuidadores, geralmente mães⁽⁸⁾.

O estresse, por sua vez, desencadeia problemas emocionais, comportamentais e doenças físicas^(6,9) como depressão, ansiedade, fadiga, perturbações do sono e alterações cognitivas, prejudicando a qualidade de vida desses cuidadores⁽¹⁰⁾. Nesta perspectiva, a literatura internacional e nacional apresenta estudos que analisaram o estresse de cuidadores de CRIANES a partir da aplicação de escalas subjetivas⁽¹¹⁻¹²⁾ e, a partir da abordagem qualitativa⁽¹³⁾.

Ademais, como o estresse ativa o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e o eixo simpático-adrenal provocando, respectivamente, alterações nos níveis de cortisol e de α -amilase salivar⁽¹⁴⁾, é crescente as investigações que analisam o estresse de cuidadores de CRIANES a partir desses biomarcadores⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. De maneira geral, os níveis de cortisol salivar e α -amilase aumentam diante do estresse sendo uma resposta fisiológica benéfica

em situações esporádicas, todavia, situações estressoras a longo prazo podem ocasionar efeitos deletérios⁽¹⁸⁾.

Diante da inexistência de um estudo que sintetiza a literatura existente com relação ao emprego de biomarcadores para avaliação do estresse entre cuidadores de CRIANES surgiu a seguinte questão de pesquisa: Quais as evidências científicas disponíveis acerca dos biomarcadores associados ao estresse em cuidadores de crianças com necessidades especiais de saúde? Desta forma o objetivo deste estudo é sintetizar e analisar criticamente a literatura acerca dos biomarcadores associados ao estresse em cuidadores de CRIANES.

MÉTODODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura onde é possível sintetizar de modo sistemático pesquisas empíricas, metodológicas e teóricas sobre um fenômeno específico, permitindo identificar o estado atual da evidência e sua qualidade, as lacunas na literatura e etapas futuras para pesquisa e prática⁽¹⁹⁾.

O desenvolvimento seguiu as seguintes etapas: identificação do tema e definição da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, busca nas bases de dados, categorização e análise dos estudos e apresentação da síntese do conhecimento⁽²⁰⁻²¹⁾.

Para tanto, através da estratégia *PCC* (Problema, Conceito e Contexto) (Quadro 1) estabeleceu-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais as evidências científicas disponíveis acerca dos biomarcadores associados ao estresse em cuidadores de crianças com necessidades especiais de saúde?”.

Quadro 1: Estratégia *PCC*. São Carlos, SP, Brasil, 2021.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Population	Cuidadores familiares
C	Concept	Biomarcadores de Estresse
C	Context	Crianças com Necessidades Especiais

A busca sistemática pelos estudos primários foi conduzida em sete bases de dados eletrônicas: *MEDLINE* - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (via *PubMed*), *Cochrane Library*; *EMBASE* (*Emtree terms*); *CINAHL* - *Cumulative Index to*

*Nursing and Allied Health Literature; APA PsycINFO (*Thesaurus headings); Web of Science e SCOPUS*, além de buscas manuais em fontes diversas como: *Clinical Trial; The British Library; Google Scholar e medRxiv*. Também foram realizadas buscas secundária através de referência cruzada a fim de buscar estudos adicionais relevantes.

A estratégia de busca foi realizada através da combinação de descritores controlados selecionados no *MESH (Medical Subject Heading)*, no *DeCs (Descritores em Ciências da Saúde)* e na Terminologia *CINAHL* (indexadores nas respectivas bases de dados) e palavras-chave, segundo indicação oferecida em cada base de dados eletrônica. Para ampliar a busca, os descritores controlados foram combinados a seus respectivos sinônimos e palavras-chave por meio dos operadores *booleanos* AND e OR. Para exemplificar, o Quadro 2 apresenta a estratégia de busca utilizada na MEDLINE.

Quadro 2: Estratégia de busca aplicada à pergunta de pesquisa, São Carlos, SP, Brasil, 2021.

#1 (“Caregivers” [MeSH Terms] OR “Caregiver” [All Fields] OR “Caregiver, Family” [All Fields] OR “Family Caregiver” [All Fields] OR “Informal Caregivers” [All Fields] OR “Mothers” [All Fields] OR “Parents” [All Fields] OR “Caregiver Burden” [MeSH terms] OR “Burden, Caregiver” [All Fields] OR “Caregiver Exhaustion” [All Fields]))

#2 (“Disabled Children” [MeSH Terms] OR “Children with Disability” [All Fields] OR “Children, Disabled” [All Fields] OR “Handicapped Children” [All Fields] OR “Children, Handicapped” [All Fields] OR “Child, Disabled” [All Fields] OR “Disabled Child” [All Fields] OR “Medically Fragile Children” [All Fields] OR “Children with Medical Complexity” [All Fields] OR “Technology-dependent Children” [All Fields] OR “Children with Complex Chronic Conditions” [All Fields]))

#3 #1 AND #2

#4 (“Biomarkers” [MeSH Terms] OR “Marker, Biological” [All Fields] OR “Biological Marker” [All Fields] OR “Biologic Marker” [All Fields] OR “Biomarker” [All Fields] OR “Immune Markers” [All Fields] OR “Markers, Immune” [All Fields] OR “Serum Markers” [All Fields] OR “Markers, Serum” [All Fields] OR “Clinical Markers” [All Fields] OR “Biochemical Marker” [All Fields] OR “Markers, Biochemical” [All Fields] OR “Marker, Biochemical” [All Fields] OR “Glucocorticoids” [MeSH terms] OR “Glucocorticoid” [All Fields] OR “Glucocorticoid Effect” [All Fields] OR “Effect, Glucocorticoid” [All Fields] OR “Glucocorticoid Effects” [All Fields] OR “Receptors, Glucocorticoid” [MeSH terms] OR “Glucocorticoid Receptors” [All Fields] OR “Receptors, Glucocorticoids” [All Fields] OR “Glucocorticoid Receptor” [All Fields] OR “Receptor, Glucocorticoid” [All Fields] OR “Cortisol” [All Fields] OR “Salivary Cortisol” [All Fields] OR “Alpha-Amylases” [MeSH terms] OR “Alpha Amylases” [All Fields] OR “Alpha-

Amylase” [All Fields] OR “Salivary Alpha-Amylases” [MeSH terms] OR “Salivary Alpha-Amylase” [All Fields] OR “Salivary alpha Amylase” [All Fields] OR “Alpha-Amylase, Salivary” [All Fields]))

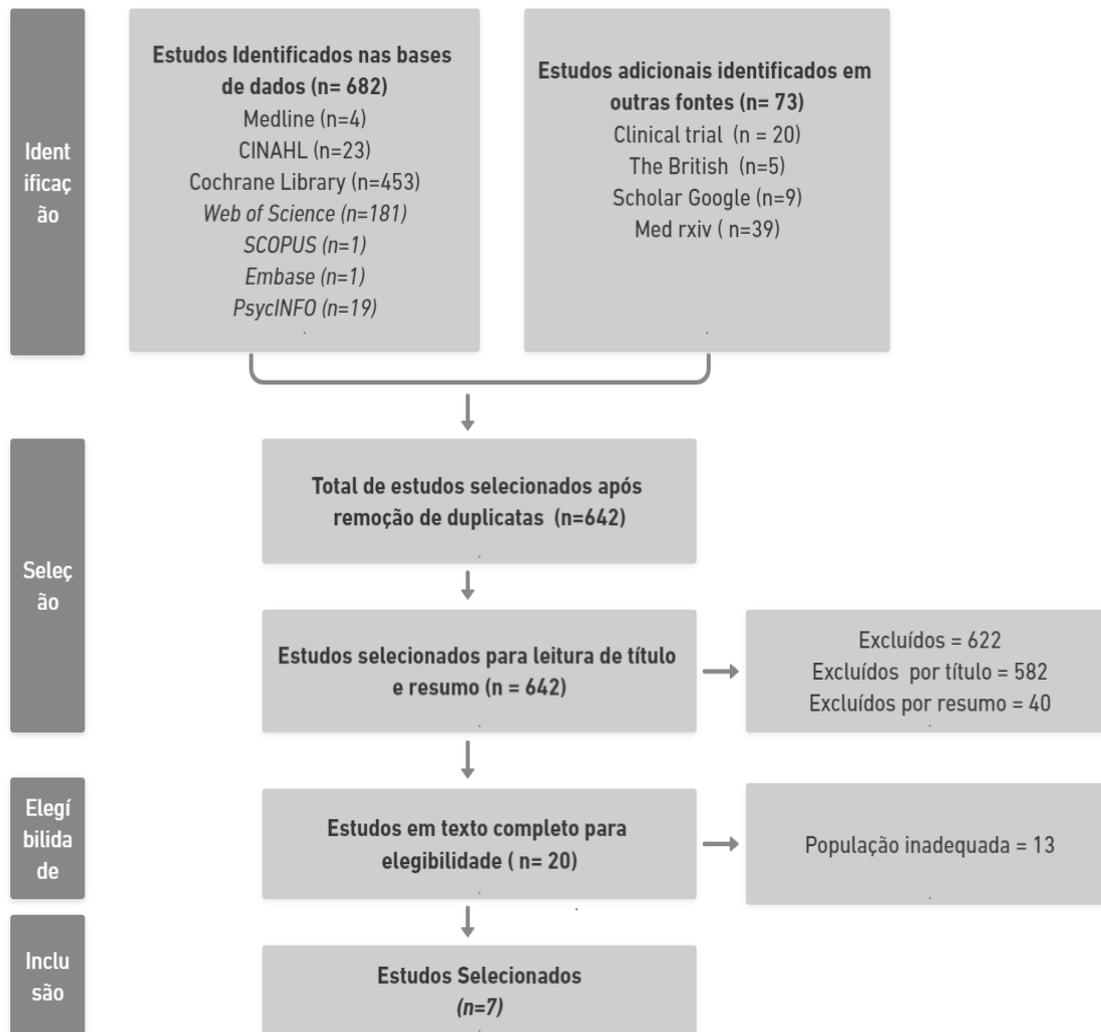
#5 #3 AND #4

Foram incluídos estudos originais publicados na íntegra, no idioma inglês, português e espanhol, publicados em revistas científicas ou anais de evento sem restrição de data. Assim, toda literatura cinzenta, como livros, capítulos de livros, teses, dissertações e resumos foram excluídos.

Os estudos identificados foram exportados para o gerenciador de referências EndNote® para armazenamento, organização e exclusão das duplicatas. A seguir, dois pesquisadores independentes realizaram a leitura dos títulos e resumos baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão propostos nesta revisão. Para verificar a concordância Inter observadores foi calculado o teste Kappa, que varia de 1 (concordância completa) a -1 (discordância completa) ⁽²²⁾. Divergências encontradas foram solucionadas mediante auxílio de um terceiro revisor.

Por fim, após a leitura na íntegra, sete estudos foram considerados relevantes para a inclusão nesta revisão. A figura 1 apresenta o fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem e elegibilidade dos artigos a serem estudados, São Carlos, SP, Brasil, 2021.



Os dados foram extraídos através da utilização de instrumento adaptado pelas autoras contemplando informações como: ano, autor, título, objetivo, delineamento e resultados. Posteriormente, foi realizado a análise dos artigos, de forma descritiva, com síntese de evidência, categorizando os dados conforme semelhanças.

RESULTADOS

A busca nas sete bases de dados, bem como a busca manual resultaram no total de 755 trabalhos identificados. Destes, 682 foram nas bases de dados e 73 através de busca manual em outras fontes. A exclusão por título e resumo resultou em 20 artigos que se encaixavam nos critérios de inclusão. Deu-se então a leitura na íntegra, permanecendo sete artigos para a análise, os demais foram excluídos pois tratavam de crianças acima de 12 anos de idade.

Em relação ao ano de publicação, os artigos se concentraram entre 2011 e 2020, não foram identificados estudos anteriores sobre a temática. Somente um estudo foi

desenvolvido no Brasil⁽¹⁵⁾ com destaque para os Estados Unidos da América (EUA) com dois estudos^(25,27). A área da psicologia liderou as publicações^(17,23,25,27), sendo apenas um estudo com participação de enfermeiros⁽²⁷⁾. Dentre os agravos apresentados pelas crianças, o transtorno do espectro autista (TEA) foi o mais estudado^(17,23,25-26), somente um estudo agregou diferentes condições crônicas⁽²⁶⁾. Quanto ao delineamento metodológico utilizado, quatro eram do tipo caso-controle^(15,17,24,26), dois ensaio clínico randomizado^(23,25) e um observacional transversal⁽²⁷⁾.

Quanto ao tipo de amostra, a maioria utilizou amostras de saliva, somente um amostra de sangue⁽²⁴⁾. O biomarcador cortisol foi analisado em todos os estudos, somente um estudo analisou conjuntamente a alfa amilase⁽¹⁷⁾. Os procedimentos de coleta de dados foram distintos, variando entre a coleta de amostras em um único dia até coletas semanais por 15 semanas. De qualquer forma, todos os estudos coletaram a primeira amostra do dia ao despertar e o número das demais amostras variaram entre uma até quatro amostras diárias.

Todos os estudos aplicaram ao menos uma escala subjetiva, dentre os instrumentos adotados, a Escala de Estresse Percebido foi utilizada em três estudos^(15, 25-26). No que se refere aos critérios de elegibilidade, três estudos excluíram os participantes que faziam uso de medicamentos à base de esteroides^(15,23,26).

A seguir, o Quadro 3 apresenta a caracterização completa dos estudos segundo ano de publicação, título; país; nome da revista e fator de impacto, área do autor; objetivo; tipo de estudo e população (subgrupo de CRIANES).

Quadro 3: Caracterização dos estudos selecionados. São Carlos, SP, Brasil, 2021.

Ref.	Ano	Título	País	Revista (Fator de Impacto)	Área	Objetivo	Delineamento metodológico	Subgrupo CRIANES
15	2011	Salivary cortisol, stress, and health in primary caregivers (mothers) of children with cerebral palsy	Brasil	Psychoneuroendocrinology (4,905)	Fisioterapia e Terapia Ocupacional	Avaliar o nível de cortisol salivar e a percepção de sobrecarga, estresse e saúde de mães e cuidadores primários de crianças com paralisia cerebral.	Caso Controle	Paralisia cerebral
23	2017	Parenting stress and salivary cortisol in parents of children with autism spectrum disorder: Longitudinal variations in the context of a service dog's presence in the family.	Canadá	Biological Psychology (3,251)	Psicologia	Descrever a atividade diurna do cortisol e o estresse percebido pelos pais antes e durante a presença do cão-guia na família.	Ensaio Clínico Randomizado	TEA
17	2017	Stress among Parents of Children with and without Autism Spectrum Disorder: A Comparison Involving Physiological Indicators and Parent Self-Reports	Reino Unido	Journal of Developmental and Physical Disabilities (1,73)	Psicologia	Comparar marcadores fisiológicos de estresse entre pais de crianças com e sem TEA. O objetivo secundário foi explorar as diferenças entre homens e mulheres e comparar os níveis de suporte social e estratégias de enfrentamento entre os dois grupos de pais.	Caso controle	TEA
24	2018	Evaluation of the TSL1 Program for Parents of Children With Cancer	Korea	Research on Social Work Practice (2,236)	Ciências Sociais	Investigar os efeitos do programa Thank you–Sorry–Love (TSL1) no crescimento pós-traumático (PTG) e no nível de cortisol de pais de crianças com câncer.	Caso controle	Câncer infantil

25	2018	Effects of written disclosure on psychophysiological stress among parents of children with autism: A randomized controlled pilot study	EUA	Research in Autism Spectrum Disorders (2,881)	Psicologia e Ciências Sociais	Avaliar os efeitos da written disclosure no estresse psicofisiológico de pais de crianças com autismo.	Ensaio Clínico Randomizado / Estudo Piloto	TEA
26	2020	Awakening cortisol indicators, advanced glycation end products, stress perception, depression and anxiety in parents of children with chronic conditions.	Croácia	Psychoneuroendocrinology (4,905)	Medicina	Identificar a associação entre os indicadores de cortisol ao despertar e estresse percebido, idade, depressão e ansiedade em pais de crianças com condições crônicas.	Caso controle	Diabetes Mellitus, Paralisia cerebral, TEA e Síndrome de Down
27	2020	Self-Reported Parenting Stress and Cortisol Awakening Response Following Mindfulness-Based Stress Reduction Intervention for Parents of Children With Developmental Delays: A Pilot Study	EUA	Biological Research for Nursing (3,036)	Enfermagem e Psicologia	Investigar a eficácia do MBSR padrão na redução do estresse parental do dia-a-dia para pais de crianças com DDs, medido por auto-relato psicológico e leituras de biomarcadores fisiológicos.	Observacional / Analítico Transversal	Atraso no desenvolvimento

Por fim, o Quadro 4 apresenta o protocolo de coleta de dados dos sete estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 4: Protocolo de coleta de dados. São Carlos, SP, Brasil, 2021.

Ref	Biomarcador	Amostra	Follow-up	Instrumentos	Critérios de exclusão
15	Cortisol	Saliva	Quatro amostras ao longo de um único dia: imediatamente após acordar (entre 6h30 e 7h30), 30 min mais tarde, por volta do meio-dia (antes do almoço) e cerca de 20 h (antes do jantar).	<ul style="list-style-type: none"> Dados socioeconômicos Escala Estresse Percebido Burden Interview Short Form Health Survey 	Uso de esteroides.
23	Cortisol	Saliva	Três amostras em um dia da semana ao longo de 15 semanas: três semanas antes e durante 12 semanas após chegada do cão na família. As amostras eram coletadas ao acordar, 30 a 45 minutos após acordar e imediatamente antes de dormir.	<ul style="list-style-type: none"> Parenting Stress Index Escala de Avaliação do Autismo Infantil 	Alergia a cães Ter cão de estimação Uso de esteroides.
17	Cortisol Alfa Amilase	Saliva	Quatro amostras em uma única manhã: imediatamente ao acordar, 15, 30 e 45 minutos após acordar.	<ul style="list-style-type: none"> Gilliam Autism Rating Scale Inventário de problemas de comportamento Vineland: escala de comportamento adaptativo 	Outros diagnósticos associados (deficiência intelectual, física) ou doença crônica.
24	Cortisol	Sangue	Duas amostras coletadas às 10h00, uma antes e outra após participação no programa Thank you–Sorry–Love (TSL1)	<ul style="list-style-type: none"> Inventário de crescimento pós-traumático 	Não reportado.
25	Cortisol	Saliva	Duas amostras (ao acordar e 30 minutos após) ao longo de dois dias, o primeiro no início do estudo e após seis meses.	<ul style="list-style-type: none"> Escala de Estresse Percebido Caregiver Strain Questionnaire 	Não reportado
26	Cortisol	Saliva	Cinco amostras, a primeira antes de dormir (por volta das 22h) e quatro amostras na manhã seguinte.	<ul style="list-style-type: none"> Dados sociodemográficos Medidas antropométricas Formulário curto do questionário de atividades (IPAQ-SF) Índice de Servindo da Dieta Mediterrânea (MDSS) 	Outros diagnósticos associados Diagnóstico há menos de seis meses. Uso de glicocorticóides Distúrbios endócrinos

				<ul style="list-style-type: none"> • Escala de comportamento desafiador da criança (CCBS) • Escala de Estresse Parental • Escala de Estresse Percebido • Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada • Questionário de Saúde do Paciente • Brief Resilience Scale • Escala de Qualidade de Vida da Família 	Doença crônica, uso de quimioterapia, trabalho noturno contínuo, amamentação (ativa ou concluída em menos de 6 meses) e gravidez
27	Cortisol	Saliva	Quatro amostras ao longo de uma hora: ao despertar, 30 min, 45 min e 60 min após despertar. Procedimento repetido em três momentos: pré e pós intervenção e seis meses após.	<ul style="list-style-type: none"> • Dados demográficos • Aborrecimentos diários dos pais com subescalas de Frequência • Child and Family Hassles — Intensity 	Crianças com deficiências físicas ou intelectuais graves que impediam participar de uma tarefa de interação entre pais e filhos

DISCUSSÃO

A predominância de delineamentos transversais pode limitar a generalização dos resultados, principalmente no que diz respeito à relação causa e efeito. De qualquer forma, a presente revisão fornece uma síntese sobre as pesquisas com biomarcadores associados ao estresse entre cuidadores de CRIANES e tem potencial para ajudar os profissionais no direcionamento de intervenções baseadas no padrão circadiano que se apresenta. Esta revisão também gera oportunidades para futuras pesquisas de intervenção.

Nesta revisão torna-se evidente que a busca pelo tema vem sendo salientada nas últimas décadas, todavia o número de estudos ainda é inexpressivo quando comparado a pesquisas com adultos. Segundo revisão integrativa que teve como objetivo identificar os principais biomarcadores salivares descritos, assim como as técnicas empregadas para coleta das amostras de saliva em estudos relacionados à avaliação da dor em pacientes submetidos a procedimentos dolorosos ou portadores de patologias dolorosas, 63,6% dos estudos foram desenvolvidos com adultos⁽²⁸⁾.

Em relação aos países de publicação, é notável que a maioria dos estudos é desenvolvido por pesquisadores norte-americanos. No Brasil, as análises de biomarcadores como o cortisol salivar tem sido aplicada em estudos com profissionais da saúde com o objetivo de verificar a correlação entre atividades ocupacionais e estresse⁽²⁹⁾.

Ademais, é possível identificar que a maioria dos estudos foram desenvolvidos por autores da área de psicologia, contudo, é extremamente importante que a enfermagem se aproprie deste contexto, uma vez que desenvolve o cuidado não apenas da criança mas também da família. De acordo com estudo de revisão que teve como objetivo descrever a assistência de enfermagem e o cuidado familiar prestados às crianças com necessidades especiais de saúde a participação da enfermagem pode amenizar a sobrecarga dos cuidadores⁽³⁰⁾.

Outro aspecto importante foi o predomínio de estudos com famílias de crianças com TEA. Nesta direção, corroborando com estudo sobre Deficiência Intelectual na Criança que trouxe que os transtornos neuropsiquiátricos são os mais comuns nesta população⁽³¹⁾.

Em relação ao biomarcador, ao se tratar de avaliação do estresse, o cortisol foi o mais estudado. O cortisol é uma substância frequentemente utilizada pelos pesquisadores como biomarcador de estresse uma vez que há uma ligação do estresse com a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) havendo a hipótese de que após longa exposição ao

estresse (mental e físico), o eixo HPA torna-se menos sensível, o que resulta na diminuição da produção de cortisol pelas glândulas adrenais⁽³²⁾.

CONCLUSÃO

De maneira geral, os artigos analisados indicaram que a produção de cortisol é significativamente menor entre os cuidados de crianças com necessidades especiais de saúde. Faz-se importante investir em estudos do tipo ensaio clínico a fim de testar intervenções que possam minimizar o estresse nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Neves ET, Silveira A da, Arrué AM, Pieszak GM, Zamberlan KC, Santos RP dos. Rede de cuidados de crianças com necessidades especiais de saúde. *Texto & Contexto - Enfermagem* [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 20];24:399–406. Available from: <https://www.scielo.br/j/tce/a/Z9jz9qZzF4JVgnXwSSC8HGp/abstract/?lang=pt>
2. Costa PG de L da, Santos LF dos, Santos MD. Estresse parental de crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma revisão teórica. [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 20]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estresse-parental-de-crian%C3%A7as-com-Transtorno-do-uma-Costa-Santos/4c31e38e930d37f2abd304713d637f6629612589>
3. Arrué AM, Neves ET, Magnago TSB de S, Cabral IE, Gama SGN da, Hökerberg YHM. Tradução e adaptação do Children with Special Health Care Needs Screener para português do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(6). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00130215>
4. Dias BC, Ichisato SM, Marchetti MA, Neves ET, Higarashi IH, Marcon SS. Challenges of family caregivers of children with special needs of multiple, complex and continuing care at home. *Escola Anna Nery*. 2019;23(1). <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2018-0127>
5. Nogueira Reis KM, Vilaça Alves G, Araújo Barbosa T, de Oliveira Lomba G, Pinto Braga P. A vivência da família no cuidado domiciliar à criança com necessidades especiais de saúde. *Cienc enferm* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 20];45–55. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-890098>
6. Hibbel LC, Trumbell JM, Valentino K, Buhler-Wassmann AC. Ecologically salient stressors and supports and the coordination of cortisol and salivary alpha-amylase in mothers and infants. *Physiology & Behavior*. 2018 Oct; 195:48–57. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.024

7. Lovell B, Wetherell MA. Behaviour problems of children with ASD and perceived stress in their caregivers: The moderating role of trait emotional intelligence? *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016 Aug; 28:1–6. DOI:10.1016/j.rasd.2016.05.002
8. Romley JA, Shah AK, Chung PJ, Elliott MN, Vestal KD, Schuster MA. Family-Provided Health Care for Children With Special Health Care Needs. *Pediatrics*. 2016 Dec 27;139(1):e20161287. DOI: 10.1542/peds.2016-1287
9. Romero-Martínez Á, Moya-Albiol L. Stress-Induced Endocrine and Immune Dysfunctions in Caregivers of People with Eating Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017 Dec 13;14(12):1560. DOI: 10.3390/ijerph14121560
10. Abrahão CA, Bomfim E, Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G. WITHDRAWN—Administrative Duplicate Publication: Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate the Immunity of Women With Breast Cancer. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2019 Jan1; 24:2515690X1983889. DOI: 10.1177/2515690X19834169
11. Lima MBS, Cardoso V dos S, Silva SS da C. Parental Stress and Social Support of Caregivers of Children With Cerebral Palsy. *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2016 Aug;26(64):207–14. Available from: <https://www.scielo.br/j/paideia/a/wGrWQSwcjSkw5TpbNm8b3yM/?format=pdf&lang=en>
12. Kiami SR, Goodgold S. Support Needs and Coping Strategies as Predictors of Stress Level among Mothers of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research and Treatment*. 2017:1–10. DOI: 10.1155/2017/8685950
13. Chen S-H, Huang J-L, Yeh K-W, Tsai Y-F. The Stress of Caring for Children With Asthma. *Journal of Nursing Research*. 2015 Apr;1. DOI: 10.1097/JNR.0000000000000083
14. Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2011 Sep;14(5):424–34. DOI: 10.1016/j.jsams.2011.03.004
15. Bella GP, Garcia MC, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol, stress, and health in primary caregivers (mothers) of children with cerebral palsy. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Jul;36(6):834–42. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.11.005
16. Dykens EM, Fisher MH, Taylor JL, Lambert W, Miodrag N. Reducing Distress in Mothers of Children With Autism and Other Disabilities: A Randomized Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2020 Oct 3];134(2):e454–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187227/>
17. Padden C, James JE. Stress among Parents of Children with and without Autism Spectrum Disorder: A Comparison Involving Physiological Indicators and Parent Self-Reports. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* [Internet]. 2017 Mar

31;29(4):567–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10882-017-9547-z>

18. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2009 Jun 2;5(7):374–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2009.106>

19. Toronto CE, Remington R, editors. *A Step-by-Step Guide to Conducting an Integrative Review*. Cham: Springer International Publishing; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-37504-1>

20. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2008 Dec;17(4):758–64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

21. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2014 Apr;48(2):335–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000200335

22. Hulley SB, Cumming SR, Browner WS, Grady DG, Hearst NB, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica* [Internet]. 2008;384–4. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-591606>

23. Fecteau SM et al. "Parenting stress and salivary cortisol in parents of children with autism spectrum disorder: Longitudinal variations in the context of a service dog's presence in the family." *Biological psychology* 123 (2017): 187-195.

24. Choi K, Kim JY. Evaluation of the TSL® Program for Parents of Children With Cancer. *Research on Social Work Practice*. 2016 Mar 29;28(2):146–53. <https://doi.org/10.1177/1049731516637121>

25. Da Paz NS, Wallander JL, Tiemensma J. Effects of written disclosure on psychophysiological stress among parents of children with autism: A randomized controlled pilot study. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2018 Sep; 53:7–17. DOI 10.1016/j.rasd.2018.05.007

26. Ljubičić M, Baković L, Čoza M, Pribisalić A, Kolčić I. Awakening cortisol indicators, advanced glycation end products, stress perception, depression and anxiety in parents of children with chronic conditions. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Jul; 117:104709. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104709

27. Roberts LR, Boostrom GG, Dehom SO, Neece CL. Self-Reported Parenting Stress and Cortisol Awakening Response Following Mindfulness-Based Stress Reduction Intervention for Parents of Children With Developmental Delays: A Pilot Study. *Biological Research For Nursing*. 2019 Nov 22;22(2):217–25. DOI: 10.1177/1099800419890125

28. Rocha VA da, Freitas P de, Silva IA, Bueno M. Biomarcadores salivares na avaliação da dor: revisão integrativa. Acta Paulista de Enfermagem. 2022;35. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2022AR03203>
29. Guerreiro MPP, Dalmolin GDL, Zanon REB, Schutz TC, Andolhe R. Estresse Ocupacional, Cortisol Salivar e Dor Muscoloesquelética em enfermeiros de hematologia. Cogitare Enfermagem. 2021 Aug 17;26. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v26i0.74862>.
30. Inácio ALR, Peixoto APGL. A Assistência de Enfermagem e o Cuidado Familiar às Crianças com Necessidades Especiais de Saúde: Uma Revisão Integrativa. Revista Brasileira Ciências da Saúde - USCS. 2017 Jul. <https://doi.org/10.13037/ras.vol15n53.4593>
31. Duarte, RCB. Deficiência intelectual na criança. Residência Pediátrica, Rio de Janeiro, v. 8, p. 17-25, 2018. DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8s1-04.
32. Chojnowska S, Ptaszyńska-Sarosiek I, Kępa A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2021 Feb 1;10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867141/>