



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS SOBRAL
CURSO DE ODONTOLOGIA

PEDRO ISAC FONTENELE SALDANHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE POR SEPARAÇÃO MATERNA
NEONATAL E O DESENVOLVIMENTO DE ALGIAS EM ENSAIOS PRÉ-
CLÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

SOBRAL-CE

2023

PEDRO ISAC FONTENELE SALDANHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE POR SEPARAÇÃO MATERNA
NEONATAL E O DESENVOLVIMENTO DE ALGIAS EM ENSAIOS PRÉ-
CLÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Ceará – *Campus* Sobral, como requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Hellíada
Vasconcelos Chaves

SOBRAL-CE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S154a Saldanha, Pedro Isac Fontenele.
ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE POR SEPARAÇÃO MATERNA NEONATAL E O
DESENVOLVIMENTO DE ALGIAS EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS : UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA / Pedro Isac Fontenele Saldanha. – 2023.
67 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral,
Curso de Odontologia, Sobral, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Helliada Vasconcelos Chaves.

1. Separação Materna. 2. Dor. 3. Dor Orofacial. 4. Privação Materna. 5. Algas. I. Título.

CDD 617.6

PEDRO ISAC FONTENELE SALDANHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE POR SEPARAÇÃO MATERNA
NEONATAL E O DESENVOLVIMENTO DE ALGIAS EM ENSAIOS PRÉ-
CLÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Ceará – *Campus* Sobral, como requisito
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Hellíada
Vasconcelos Chaves

Aprovado em 27/02/2023

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Hellíada Vasconcelos Chaves
Universidade Federal do Ceará - *Campus* Sobral (UFC)

Me. Joanna Trycia Magalhães Alexandre Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Felipe Dantas Silveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, por guiar minha vida. Aos meus pais, por me darem todo o suporte ao longo desta caminhada. À minha tia materna, por ser referência na minha carreira acadêmica.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por sempre estar comigo, me guiando em todos os meus passos, colocando pessoas certas e maravilhosas em meu caminho e abrindo todas as portas para o meu futuro.

Em seguida, agradeço aos meus pais, Adriana Fontenele e Flávio Miranda, por não medirem esforços para que pudessem me ofertar, sempre, as melhores oportunidades educacionais e me apoiarem em minhas escolhas, decisões e por todo o meu período de graduação. Essa conquista não é apenas minha, mas também é uma conquista de vocês! Agradeço a minha tia, Aliciane Fontenele, por ter sido uma das principais apoiadoras da educação em minha vida e de minha carreira estudantil, sendo também uma das minhas maiores inspirações acadêmicas, por toda a sua história de vida.

Agradeço ao meu bem, Guilherme Prado, por estar comigo nesta caminhada, em altos e baixos, me apoiando em tudo, me orientando quanto as minhas decisões, dúvidas e certezas, sempre com muita paciência e carinho, me motivando no dia a dia e por ter sido fundamental para a construção desta monografia, me auxiliando sempre que precisei. Te adoro para sempre, meu bem!

Agradeço, enormemente, a minha querida, grande professora e minha orientadora, Prof^ª. Hellíada Vasconcelos Chaves, por ter sido a primeira pessoa que abriu as portas para mim no Curso de Odontologia da UFC Sobral e acreditou que eu tinha muito a desenvolver no universo acadêmico, acreditou no meu potencial, ainda no primeiro semestre da faculdade e me estendeu a mão. Vários dos êxitos acadêmicos que tive durante a graduação, por desempenhos em avaliações, trabalhos ou premiações foram sob sua orientação e são vitórias nossas! Prof^ª, lhe agradeço por ter me apresentado este mundo fascinante da ciência e pode ter certeza que a senhora estará sempre em meu coração, como um grande exemplo de profissional, docente e de pessoa; uma importante inspiração para mim e para todos os seus alunos!

Agradeço, com carinho, ao Laboratório de Farmacologia de Sobral (LaFS) e a todos os seus integrantes, alunos de iniciação científica, mestrando (a) s e doutorando (a) s, que passaram por lá ao longo dos últimos 5 anos, os quais me ensinaram muito do que hoje eu sei sobre pesquisas laboratoriais; por terem compartilhado muitas experiências e conhecimentos científicos comigo ao longo desse tempo, por todas as amizades construídas e apoio. Deixo um abraço bem apertado e um agradecimento especial às duas mestrandas que tive a grande honra de poder trabalhar diretamente em seus projetos,

Maria Ester Frota e Mykelly Gomes; eu aprendi bastante com vocês, em todos os experimentos, aulas, conversas, *happy-hours* e literalmente na alegria e na tristeza, na saúde e na doença; construímos uma amizade para além do LaFS. Passar o dia inteiro no laboratório, das 5h da manhã às 18h da tarde nos ensinou muito, experiências que jamais esqueceremos. Vocês são grandes e também muito inspiradoras para mim!

Agradeço à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), por ter me proporcionado bolsas de iniciação científica durante toda a graduação e por acreditar que é possível sim fazer ciência no interior do Nordeste Brasileiro!

Agradeço ao Curso de Odontologia da UFC Sobral, a todos os docentes, técnicos, servidores e funcionários por terem me permitido viver este grande sonho ao longo dos últimos 5 anos e que agora está sendo concretizado. É uma enorme honra para mim ter feito parte desta querida casa e hoje poder me graduar com o diploma do melhor curso de Odontologia do Brasil!

Agradeço à Décima Terceira Turma (T13) do Curso de Odontologia da UFC Sobral, uma turma extremamente focada no aprendizado e em seus resultados; que me acolheram praticamente como a minha segunda família, ao longo destes 5 anos e que eu tive a honra de poder representar academicamente, por este período. Tenho certeza que nossa turma fez história em nosso curso e universidade!

Por fim, deixo um agradecimento especial a todos os meus familiares e amigos, que acompanharam minha caminhada até aqui. Aos antigos amigos, que não esqueceram de mim e aos novos amigos, que fiz ao longo dos últimos 5 anos, deixo um forte abraço e estimadas considerações.

Sou imensamente grato a tudo e a todos! Este é um ciclo que se encerra, mas é também, com as bênçãos de Deus, o início de outros grandes e importantes ciclos em minha vida, que me constroem dia após dia!

*"Consagre ao Senhor tudo o que
você faz, e os seus planos serão
bem-sucedidos"*

Provérbios 16:3

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SM/NMD/NSM/MSSI/MD/MR/EMS	Separação Materna/Privação Materna
CRD/DRC	Distensão Colorretal
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SD	Sprague-Dawley
MAS/MAS/WA	Múltiplos Estressores Adultos
NE	Norepinefrina
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
DRG	Gânglio da Raiz Dorsal
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
MRS	Ressonância Magnética
CL	Córtex Lateral
FOR	Formalina
SAL	Salina
COM/SHAM/NAIVE	Controle
5-HT	Serotonina/Serotoninérgico(s)
PFC/CPF	Córtex Pré-Frontal
PN	Pós-Natal
IMI	Imipramina
LPS	Endotoxina Pós-Natal
SNL	Nervo Espinhal
EE	Enriquecimento Ambiental

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	MÉTODOS	15
2.1	Estratégia de busca da literatura	15
2.2	Critérios de inclusão e exclusão	16
2.3	Síntese e análise de dados	17
3	RESULTADOS	17
3.1	Identificação dos estudos elegíveis	17
3.2	Descrição dos estudos	18
3.2.1	<i>Modelos de animais</i>	18
3.2.2	<i>Ano de publicação</i>	18
3.2.3	<i>Tipo de dor</i>	19
3.2.4	<i>Indução</i>	19
3.2.5	<i>Tempo de Privação Materna</i>	19
4	DISCUSSÃO	60
5	CONCLUSÕES	63
	REFERÊNCIAS	63

Associação entre Estresse por Separação Materna Neonatal e o Desenvolvimento de Algias em Ensaios Pré-Clínicos: Uma Revisão Integrativa da Literatura

Association Between Neonatal Maternal Separation Stress and the Development of Pain in Preclinical Trials: A Integrative Review of the Literature

Asociación Entre el Estrés de Separación Materna Neonatal y el Desarrollo de Dolor en Pruebas Preclínicas: Una Revisión Integradora de la Literatura

Pedro Isac Fontenele Saldanha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-0948>

Federal University of Ceará, Sobral Campus, Ceará, Brazil

E-mail: pedroisacf@gmail.com

Felipe Dantas Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4144-7426>

Federal University of Ceará, Sobral Campus, Ceará, Brazil

E-mail: felipedsilveira@gmail.com

Mirna Marques Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2146-4456>

Federal University of Ceará, Sobral Campus, Ceará, Brazil

E-mail: mirna@ufc.br

Hellíada Vasconcelos Chaves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-9900>

Federal University of Ceará, Sobral Campus, Ceará, Brazil

E-mail: helliadachaves@ufc.br

RESUMO

A separação materna (SM) (ou privação materna) é uma experiência de estresse neonatal cada vez mais frequente, dadas as desigualdades e necessidades sociais diversas na sociedade moderna. É sabido que perdas ou separações sociais são experiências que afetam consideravelmente o padrão psicológico das pessoas, porém ainda não há uma revisão das associações entre o estresse proporcionado pela separação das mães de seus filhos e o impacto disso no aparecimento ou aumento de dor. Sob esta ótica, o estudo em questão objetivou revisar integrativamente a literatura para buscar elucidar a associação entre SM neonatal e o aparecimento ou aumento de dor em fases posteriores da vida, em

modelos animais. Para isso, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Web Of Science, Embase, Scopus, Lilacs e Google Acadêmico, sem restrições de datas ou idiomas, para a busca da literatura relacionada, sob o uso da Estratégia “PICO”. Foram encontrados 843 artigos e, com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 35 artigos foram selecionados para a realização desta revisão, sendo todos em modelos animais. As evidências indicam que a experiência de SM neonatal está associada ao desenvolvimento de distúrbios não apenas psicológicos, mas também neurofisiológicos, as quais tendem a reduzir o limiar de sensibilização de nociceptores, bem como amplificar a receptividade de estímulos pelos mesmos, gerando sensações dolorosas de naturezas variadas e por mecanismos diversos, inerentes a cada tipo de dor gerada. Contudo, apesar dos avanços das pesquisas, novos estudos ainda demandam serem realizados direcionados às Dores Orofaciais, dado haver apenas um estudo nessa temática.

Palavras-chave: Algias; Privação Materna; Separação Materna; Dor Aguda; Dor Crônica; Dor Inflamatória; Dor Neuropática; Dor Orofacial; Dor Periférica.

ABSTRACT

Maternal separation (or maternal deprivation) is an increasingly frequent experience of neonatal stress, given the inequalities and diverse social needs in modern society. It is known that losses or social separations are experiences that considerably affect the psychological pattern of people, but there is still no review of the associations between the stress provided by the separation of mothers from their children and pain. From this point of view, the present study aimed to integratively review the literature in order to try to elucidate the association between neonatal maternal deprivation and the development of pain in later stages of life, in animal models. For this, the PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Lilacs and Google Scholar databases were used, without date or language restrictions, to search for related literature, using the “PICO” Strategy. A total of 843 articles were found and, with the application of the pre-established inclusion and exclusion criteria for the direct association with the review theme, a total of 35 articles were selected for this review, all of them in animal models. Evidence indicates that the experience of neonatal maternal separation is associated with the development of not only psychological disorders, but also neurophysiological ones, which tend to reduce the sensitization threshold of nociceptors, as well as amplify their receptivity to stimuli, generating painful sensations of varied natures and by different mechanisms, inherent to each type of pain generated. However, despite research

advances, new studies still demand to be carried out directed at Orofacial Pain, since there is only one study on this topic.

Keywords: Pain; Maternal Deprivation; Maternal Separation; Acute pain; Chronic pain; Inflammatory Pain; Neuropathic pain; Orofacial Pain; Peripheral Pain.

RESUMEN

La separación materna (o privación materna) es una experiencia de estrés neonatal cada vez más frecuente, dadas las desigualdades y necesidades sociales diversas en la sociedad moderna. Se sabe que las pérdidas o separaciones sociales son experiencias que afectan considerablemente el patrón psicológico de las personas, pero aún no se revisan las asociaciones entre el estrés proporcionado por la separación de las madres de sus hijos y el dolor. Desde este punto de vista, el presente estudio tuvo como objetivo revisar integradoramente la literatura para tratar de dilucidar la asociación entre la privación materna neonatal y el desarrollo de dolor en etapas posteriores de la vida, en modelos animales. Para ello se utilizaron las bases de datos PubMed, Web Of Science, Embase, Scopus, Lilacs y Google Scholar, sin restricción de fecha ni idioma, para la búsqueda de literatura relacionada, utilizando la Estrategia “PICO”. Se encontraron un total de 843 artículos y, con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos para la asociación directa con el tema de revisión, se seleccionaron un total de 35 artículos para esta revisión, todos ellos en modelos animales. La evidencia indica que la experiencia de separación materna neonatal está asociada con el desarrollo de trastornos no solo psicológicos, sino también neurofisiológicos, que tienden a reducir el umbral de sensibilización de los nociceptores, así como a amplificar su receptividad a los estímulos, generando sensaciones dolorosas de variada naturaleza. y por diferentes mecanismos, inherentes a cada tipo de dolor generado. Sin embargo, a pesar de los avances en la investigación, aún se demandan nuevos estudios dirigidos al Dolor Orofacial, ya que solo existe un estudio sobre este tema.

Palabras llave: Dolor; Privación Materna; Separación Materna; Dolor agudo; Dolor crónico; dolor inflamatorio; Dolor neuropático; Dolor orofacial; Dolor periférico.

1 INTRODUÇÃO

Entre a sociedade civil organizada, é um fato que situações de perda social ou separação social estão entre as experiências psicossociais mais dolorosas que os humanos passam, principalmente no campo psicológico. Ao longo das últimas décadas, diversos

pesquisadores se perguntaram se tais experiências, além de promoverem alterações psicológicas consideráveis nas pessoas, também teriam a capacidade de promover desordens fisiológicas que pudessem estimular sensações dolorosas não apenas no campo das ideias, mas de forma nociceptiva. E, não obstante, evidências têm demonstrado que os substratos neurobiológicos e as vias neurais da dor física e emocional, de fato, se sobrepõem (Collins *et al.*, 2022; Paniagua *et al.*, 2020; Mizoguchi *et al.*, 2019; Melchior *et al.*, 2018).

Estudos observam que o nível de comprometimento psicológico e neurofisiológico associado à dor varia conforme as fases da vida, tendo impactos bem maiores em períodos de início da vida do que em fases mais maduras. Acredita-se, dessa forma, que experiências sociais traumáticas durante o início da vida, mais especificamente no período de 0 a 6 anos de idade, não apenas induzam o comprometimento do humor, mas também causam mudanças duradouras nos sistemas de processamento da dor, o que pode contribuir para o aumento da sensibilidade à dor em fases da vida posteriores. Assim, uma melhor compreensão da sobreposição entre dor emocional e dor física pode revelar fatores que contribuem para a dor física e facilitam o desenvolvimento de terapias para condições patológicas, incluindo transtornos de humor, baseadas em um conceito de 'dor total', que envolva todas as subdivisões e nuances da experiência de dor (Collins *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022b; Mizoguchi *et al.*, 2019; Melchior *et al.*, 2018).

A análise de estudos a respeito da temática mostrou que muitos pesquisadores se concentraram no papel do estresse na dor, considerando o aspecto psicológico da dor. Em geral, o estresse mantém e amplifica a gravidade da dor. A resposta aguda ao estresse é benéfica porque protege o indivíduo de danos e lesões e é essencial para se adaptar e sobreviver a situações adversas. No entanto, se um indivíduo é exposto ao estresse por um longo período, a adaptação ao estresse é prejudicada, e podem surgir alterações patológicas, como hipercortisolismo e transtornos de humor. Vários estudos mostraram que a resposta à dor e os danos associados aumentam sob condições fisicamente estressantes. No entanto, ainda pouco se sabe se o estresse psicossocial na infância, presumivelmente levando ao comprometimento emocional subsequente, está relacionado à expressão ou ao desenvolvimento de dor aguda ou crônica na fase adulta (Collins *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2021; Mizoguchi *et al.*, 2019; Melchior *et al.*, 2018).

Situações diversas podem resultar na separação de recém-nascidos de suas mães, principalmente quando todas as desigualdades e necessidades sociais existentes no mundo

são levadas em consideração. Diante deste cenário, uma hipótese levantada durante muito tempo por pesquisadores era se uma experiência de separação materna (SM) teria capacidade de gerar alterações tanto psicológicas quanto fisiológicas que exacerbassem sensações dolorosas ou aumentassem a sensibilidade para o desenvolvimento de algias durante fases da vida posteriores, como a adolescência e fase adulta. A partir dessa hipótese, foram realizados estudos com modelos animais de SM, para observar sua relação com as características algicas (Ji, *et al.*, 2022a; Mallaret *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2021; Lorigooini *et al.*, 2019).

Hodiernamente, têm-se acreditado que a exposição neonatal a ambientes estressantes esteja associada a deficiências no desenvolvimento cerebral e no comportamento adulto. O estresse, o abuso físico e a negligência mental neonatal e na infância são os principais fatores de risco ambientais associados ao desenvolvimento de dor visceral e múltiplos transtornos psiquiátricos, como transtorno depressivo maior e transtornos de ansiedade (Tang *et al.*, 2022; Vilela, *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Eller *et al.*, 2021).

Estudos em modelos animais observaram que o estresse neonatal é estabelecido pela interrupção da interação mãe-bebê por meio da repetição do paradigma da SM, alterando a resposta normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a resposta neuroimune ao estresse. Essa modelagem leva ao aprimoramento das respostas neuroendócrinas e neuroinflamatórias dos roedores e tem efeitos adversos na anatomia e função do cérebro de roedores, plasticidade sináptica e respostas emocionais na idade adulta (Ji, *et al.*, 2022a; Mallaret *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2021; Arabi *et al.*, 2021).

Outros estudos também consideram a SM como um modelo de estresse precoce que pode afetar o desenvolvimento pós-natal, além de induzir distúrbios do neurodesenvolvimento e alterar a morfologia do córtex pré-frontal, hipocampo e células gliais em roedores. Ademais, os estudos indicam que a separação materna pode induzir respostas anormais ao estresse e a estímulos dolorosos, sendo conhecida por modular a transmissão serotoninérgica na fase adulta (Hu *et al.*, 2020; Genty *et al.*, 2018; Pierce *et al.*, 2018; Du *et al.*, 2018).

As evidências existentes também indicam que, dentre os mediadores moleculares envolvidos na transmissão nociceptiva e no estabelecimento da dor neuropática, vários atores-chave como o receptor de glicocorticoide, receptores e transportadores glutamatérgicos, citocinas e neurotrofinas são modulados por experiências de SM. Assim, parece plausível que a SM possa ter um impacto na vulnerabilidade da dor neuropática,

pelo menos em um subconjunto de indivíduos. Além disso, alterações dos sistemas neuroimune e/ou neuroendócrino, induzidas pelo estresse crônico, podem facilitar ou dificultar o desenvolvimento da dor crônica independentemente das vias clássicas de processamento do estresse (Hu *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2020; Genty *et al.*, 2018; Pierce *et al.*, 2018).

Destarte, diante das hipóteses e premissas levantadas a respeito da temática em questão e, tendo como base a observação de que o campo científico se mostra interessado desde as últimas décadas por elucidar a relação entre SM e dor, o objetivo do presente estudo foi revisar integrativamente a literatura existente sobre SM e dor. Esta revisão objetivou elucidar a associação entre SM neonatal e o aparecimento ou aumento de dor em fases posteriores da vida, em modelos animais (Vilela, *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Eller *et al.*, 2021).

2 MÉTODOS

O trabalho em questão trata-se de uma revisão integrativa da literatura, em que foram incluídos estudos experimentais em animais.

A estratégia de busca foi desenvolvida usando o acrônimo PICO, que representa:

1. Population (P): Ratos e camundongos.
2. Intervention (I): Separação materna.
3. Comparison (C): Sem separação materna.
4. Outcome (O): Dor.

2.1 Estratégia de busca da literatura

Realizou-se uma busca integrativa da literatura, a qual foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2022, nas bases de dados PubMed, Web Of Science, Embase, Scopus e Lilacs. A busca foi atualizada em janeiro de 2023, não sendo encontrado nenhum outro estudo. Para a coleta de informações a partir da literatura cinzenta, foi utilizada a base de dados Google Acadêmico. Foram estabelecidas 6 estratégias de busca (A, B, C, D, E, F), uma para cada base de dados (Quadro 1). Não foi realizada restrição de idiomas ou datas para a busca. Todos os resultados foram importados para o gerenciador de referências Mendeley (<https://www.mendeley.com/>), sendo também realizada a remoção de duplicatas por meio da plataforma Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>).

Quadro 1 – Disposição das estratégias, plataformas e chaves de busca utilizadas na revisão.

Estratégias e plataforma de busca	Chave de busca
A (PubMed)	(((("maternal deprivation" OR "maternal separation"))) AND (("Pain" OR "Physical Suffering" OR "Ache" OR "Chronic Pain")))) AND (("rat" OR "mouse" OR "mice"))
B (Web Of Science)	("maternal deprivation" OR "maternal separation") AND ("Pain" OR "Physical Suffering" OR "Ache" OR "Chronic Pain") AND ("rat" OR "mouse" OR "mice")
C (Scopus)	(("maternal deprivation" OR "maternal separation") AND ("Pain" OR "Physical Suffering" OR "Ache" OR "Chronic Pain") AND ("rat" OR "mouse" OR "mice"))
D (Embase)	('maternal deprivation'/exp OR 'maternal deprivation' OR 'maternal separation'/exp OR 'maternal separation') AND ('pain'/exp OR 'pain' OR 'physical suffering' OR 'ache' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain') AND ('rat'/exp OR 'rat' OR 'mouse'/exp OR 'mouse' OR 'mice'/exp OR 'mice')
E (Lilacs)	("maternal deprivation" OR "maternal separation") AND ("Pain" OR "Physical Suffering" OR "Ache" OR "Chronic Pain") AND ("rat" OR "mouse" OR "mice")
F (Google Acadêmico)	("maternal deprivation" OR "maternal separation") AND ("Pain" OR "Physical Suffering" OR "Ache" OR "Chronic Pain") AND ("rat" OR "mouse" OR "mice")

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

A seleção de artigos para esta revisão integrativa adotou os seguintes critérios de inclusão: Estudos em Animais (Ratos e Camundongos); Estudos com desfechos sobre alterações do comportamento nociceptivo e resposta nociceptiva; Estudos em que o estresse neonatal avaliado esteja relacionado à SM. Por sua vez, os critérios de exclusão estabelecidos foram: Revisões de Literatura; Estudos com Desfechos sobre Ansiedade; Estudos sobre tratamentos; Estudos com desfechos sobre Hipersensibilidade Visceral, mas sem associação direta à dor; Estudos em que o estresse neonatal avaliado não seja

por meio de SM; Estudos não relacionados à dor; Pesquisas não diretamente relacionadas à temática.

2.3 Síntese e análise de dados

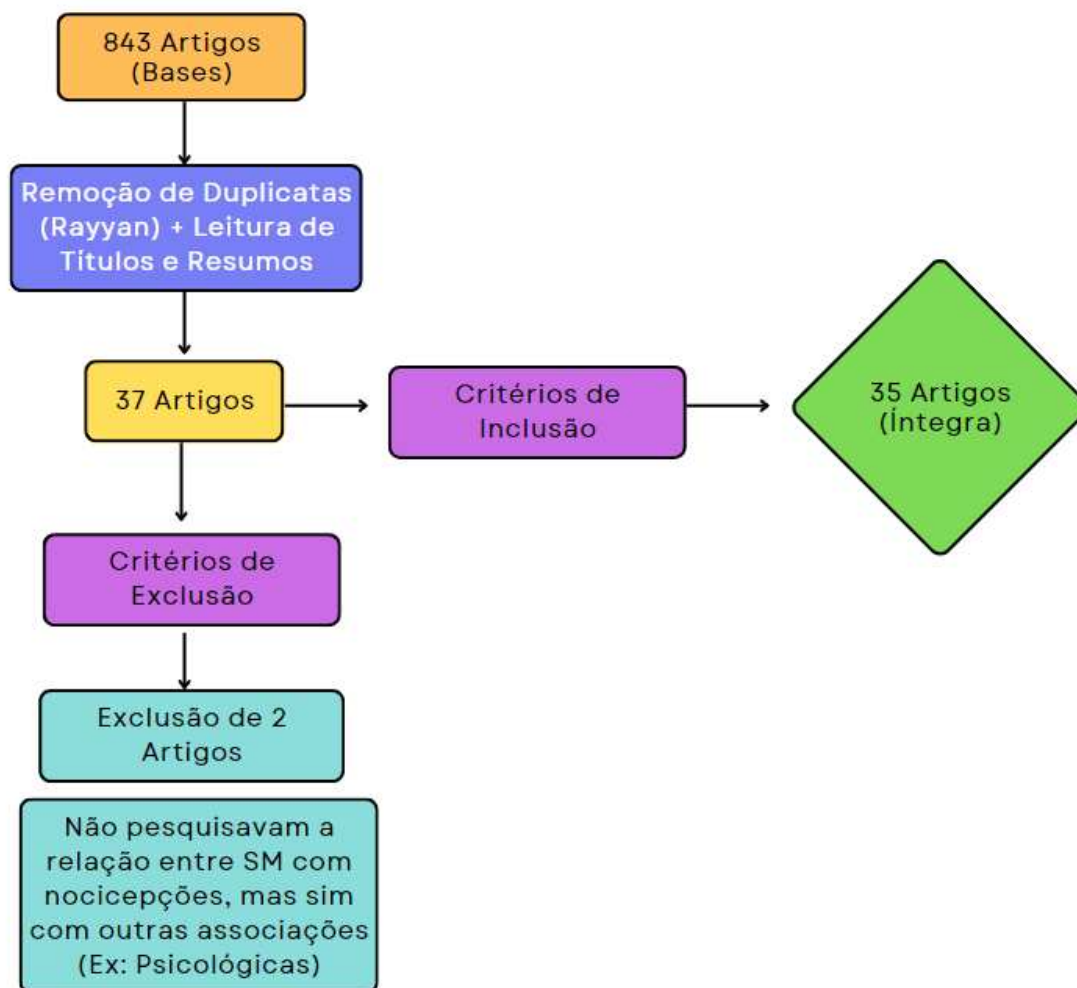
Foram coletados dados que incluíram autor, ano de publicação, tipo de estudo, tipo de animal analisado, idade dos animais, tipos de dor, localizações da dor, controles e grupos experimentais, parâmetros de avaliação da dor, tempo de avaliação da dor, tempo de SM, conclusões dos estudos.

3 RESULTADOS

3.1 Identificação dos estudos elegíveis

A busca realizada encontrou um total de 843 artigos nas bases de dados avaliadas e realizou a leitura dos artigos de literatura cinzenta, encontrados nas primeiras 15 páginas da plataforma Google Acadêmico. Em um primeiro momento, foi realizada a remoção das duplicatas e, em seguida, foram analisados os títulos e resumos, resultando em 37 artigos. Do total de 37 artigos, foi constatado que 2 dos artigos não se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1). Assim, 35 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra e descritos conforme o Quadro 2.

Figura 1 – Fluxograma de identificação dos estudos elegíveis.



3.2 Descrição dos estudos

3.2.1 Modelos de animais

Os estudos incluídos na revisão para leitura na íntegra tratam-se de estudos realizados com animais. A maioria dos estudos 80,56% (29/36) foram realizados com ratos, sendo a espécie Sprague-Dawley a mais utilizada nos estudos 38,89% (14/29). Camundongos foram utilizados em 19,44% (07/36) dos estudos, sendo as espécies NMRI 5,56% (02/07) a mais utilizada.

3.2.2 Ano de publicação

Dentre os 35 estudos analisados, os anos de 2018 e 2020, concentraram a maioria dos estudos publicados sobre o tema em questão, com 4 publicações 11,43% (04/35) em cada um desses anos. O primeiro estudo publicado sobre essa temática, data do ano de

1995, demonstrando que as pesquisas a respeito de SM e dor são relativamente recentes. Observa-se ainda que, a partir do ano de 2016, houve uma maior tendência à publicação de estudos sobre esta temática, alguns deles sendo desdobramentos de publicações anteriores sobre SM e dor.

3.2.3 Tipo de dor

Dor aguda e inflamatória foi o tipo de dor mais estudado em associação à privação materna com 11 estudos e 30,6% (11/35), seguida de Hiperalgesia Visceral Crônica 13,9% (05/35); Nocicepção Periférica Inflamatória 11,1% (04/35); Nocicepção Visceral e Dor Aguda Iatrogênica 8,3% (03/35). Hiperalgesia Inflamatória Periférica, Nocicepção, Nocicepção Aguda Repetitiva, Nocicepção Inflamatória 5,6% (02/35) cada e Dor Neuropática, Dor Supraespinal 2,8% (01/35) cada.

3.2.4 Indução

Quanto ao tipo de indução da nocicepção nos animais, a indução por Efeito Térmico 34,21% (13/35) foi a mais realizada. Induções por Formalina 23,68% (09/35) e Distensão Colorretal-CRD 21,05% (08/35) também foram bastante utilizadas pelos pesquisadores. Alguns estudos também realizaram induções de nocicepção por Agulhamento, Lesão Nervosa, SM/Espontânea 5,26% (02/35) cada e Injeção Subcutânea de Salina, Pinçamento 2,63% (01/35) cada.

3.2.5 Tempo de Privação Materna

Com relação ao tempo de privação materna, a maioria dos estudos, 17,14% (06/35) utilizaram separação materna por 180 min/ dia, do 2º ao 14º dia pós-natal. 3 estudos 8,57% (03/35) estudaram SM por 180 min/dia, do 2º ao 15º dia pós-natais. Os tempos de SM de 180 min/dia, do 1º ao 21º dia pós-natal e 180 min/dia, do 2º ao 12º dia pós-natal, foram utilizados por 2 estudos, 5,71% (02/35), cada. 3 estudos, 8,57% (03/35) não detalharam os dias de privação materna, apenas os minutos/horas (180 min, 240 min/dia, 30 min, 4x ao dia, 4 a 6 horas, 60 min/dia). 1 estudo 2,86% (01/35) utilizou os tempos de 420 min/dia, do 10º ao 28º dia pós-natal e 45 min/dia, durante 3 a 6 dias pós-nascimento. 2 estudos 5,71% (02/35) realizaram tempos variáveis de SM, e 2 estudos 5,71% (02/35) não mencionaram o tempo de SM analisado.

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisionados.

Título	Upregulation of Spinal ASIC1 and NKCC1 Expression Contributes to Chronic Visceral Pain in Rats	Maternal deprivation alters nociceptive response in a gender-dependent manner in rats	Effects of early-life stress and HDAC inhibition on maternal behavior in mice.	Neonatal Maternal Deprivation Followed by Adult Stress Enhances Adrenergic Signaling to Advance Visceral Hypersensitivity
Autores	Chang Li, Y., Tian, Y., Wu, Y., Xu, Y., Zhang, P., Sha, J., Xu, G.	Ströher, R., Oliveira, C., Lopes, B.C., Silva, L.S., Regner, G.G., Medeiros, H.R., Macedo, I.C., Caumo, W., Torres, I.L.S.	Burenkova, O.V., Aleksandrova, E.A., Zarayskaya, I.Y.	Du, W.J., Hu, S., Li, X., Zhang, P.A., Jiang, X., Yu, S.P., Xu, G.Y.
Ano da Publicação	2021	2019	2019	2019
Modelo de Animal	Sprague-Dawley (SD) machos (6-14 semanas de idade; 200-350 g).	Wistar (64 filhotes – 32 machos e 32 fêmeas).	Camundongos.	Sprague-Dawley machos.
Tipo de Dor	Hiperálgia visceral crônica, induzida por SM Neonatal.	Dor supraespinhal.	Dor aguda induzida por injeção subcutânea de solução salina.	Hiperálgia visceral crônica.

Grupos experimentais e controle	Grupo SM Neonatal: Filhotes machos SD recém-nascidos; Grupo Controle: Filhotes machos SD, não separados de suas mães e sem manipulação.	Grupo Controle: 32 filhotes (16 machos e 16 fêmeas), não separados das mães; Grupo Privação Materna: 32 filhotes (16 machos e 16 fêmeas) sob SM.	Grupo Controle e Grupo de SM.	Grupo controle (15); Grupo Separação Materna, (17); Grupo Controle + Múltiplos Estressores, (13); Grupo Separação Materna + Múltiplos Estressores, (16); Grupo Controle + Múltiplos Estressores, (38); e Grupo Separação Materna + Múltiplos Estressores, (68).
Tempo de SM	2º ao 15º dia de nascimento.	3h/dia (9h-12h), durante os 10 primeiros dias pós-nascimento.	45 min/dia, durante 3 a 6 dias pós-nascimento.	3 h/dia, do 2º ao 15º dia pós-natal.
Testes nociceptivos	Limiar de Distensão Colorretal e avaliação de comportamento.	Limiar nociceptivo térmico; Teste de Placa Quente; Teste de Movimento da Cauda.	Avaliação de comportamento nociceptivo e social.	Avaliação de Comportamento.
Parâmetros Avaliados	Comportamento Nociceptivo, Análise eletrofisiológica, Western Blotting, Imunofluorescência, PCR	Comportamento Nociceptivo; Comportamento Semelhante à Ansiedade; Comportamento Exploratório e Medidas Gerais	Comportamento Nociceptivo; Administração de Valproato de Sódio e avaliação de estresse	Medição de respostas comportamentais à distensão colorretal graduada (CRD); Administração de Drogas (Butoxamina, Propranolol,

	quantitativo em tempo real, Administração de drogas.	de Atividade; Reflexos Neuromotores.	precoce através do envolvimento de mecanismos epigenéticos.	Fentolamina); Medição de Norepinefrina (NE) no Plasma Sanguíneo; Western Blotting; qPCR em tempo real; Dissociação de neurônios DRG e gravações de patch-clamp de célula inteira.
Principais achados de relevância	Animais com SM apresentaram aumento da Excitabilidade dos Neurônios do Corno Dorsal Espinhal (Dor Visceral); Aumento dos níveis séricos de marcadores nociceptivos (NKCC1, ASIC1, sEPSC,);	Animais com SM apresentaram limiares térmicos mais elevados; SM pode alterar as vias da dor supraespinhal e espinhal, principalmente em curtos períodos de exposição ao agente estressor; SM pode levar à disfunção do eixo HPA ao longo da vida, resultando em aumento sérico de corticosterona; SM aumenta a atividade exploratória dos machos e a reduz nas fêmeas, mostrando um efeito dependente do sexo.	Animais com SM, apresentaram diminuição do comportamento exploratório da gaiola domiciliar (Dirigida e não direcionada ao filhote), na fase adulta; Nocicepção induzida gera efeito resultante cumulativo, que se manifestou na diminuição do nível de amamentação associado à lambertura-limpeza em fêmeas adultas; Não foram detectadas alterações no nível de acetilação da histona H3 no cérebro neonatal.	Animais apresentaram Múltiplos Estressores Adultos (MAS) que induziram hipersensibilidade visceral em ratos com SM (NMD); AMS aumenta a concentração de Norepinefrina no plasma sanguíneo de ratos NMD; AMS aumenta a excitabilidade dos neurônios DRG do cólon em ratos NMD; AMS aumenta a excitabilidade dos neurônios do Gânglio da Raiz Dorsal (DRG) do cólon em ratos NMD; Tratamento com antagonista do receptor β 2 reverte a hipersensibilidade

				visceral; Tratamento com antagonista do receptor β 2 reverte a hiperexcitabilidade neuronal.
Conclusões	SM aumenta os níveis de sensibilização visceral e nociceção em modelos animais com Síndrome do Intestino Irritável.	SM antecipa o amadurecimento das vias nociceptivas inibitórias e altera os comportamentos exploratórios e ansiosos, em função do tempo e do sexo.	Efeitos de SM são reduzidos pelo Valproato de Sódio que levou ao aumento no nível de acetilação da histona H3 no cérebro neonatal; esses efeitos se refletiram na prevenção da redução da amamentação associada à lambedura induzida pela SM, acompanhada de exposição à dor.	SM impõe estresse ambiental durante a vida precoce e adulta e o estudo em questão traz evidências importantes sobre a patogênese da hipersensibilidade visceral associada à SM.

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisionados.

Título	Repetitive neonatal pain and reduced maternal care alter brain neurochemistry	Pharmacological rescue of nociceptive hypersensitivity and oxytocin analgesia impairment in a rat model of neonatal maternal separation.	Sensitization of P2X3 receptors in insular cortex contributes to visceral pain of adult rats with neonatal maternal deprivation.	Astrocyte Activation in Locus Coeruleus Is Involved in Neuropathic Pain Exacerbation Mediated by Maternal Separation and Social Isolation Stress
Autores	Mooney-Leber, S.M., Spielmann, S.S., Brummelte, S.	Melchior, M., Gazzo, J.P.E.G., Demoulière, P.N., Lacaud, C.V.A., Goumon, Y., Charlet, A., Lelièvre, V., Poisbeau, P.	Zhang, P.A., Zhu, H.Y., Xu, Q.Y., Du, W.J., Hu, S., Xu, G.Y.	Nakamoto, K., Aizawa, F., Kinoshita, M., Koyama, Y., Tokuyama, S.
Ano da publicação	2018	2018	2018	2017
Modelo de animal	Sprague-Dawley (9 ninhadas de 5 fêmeas e 5 machos).	Wistar (Ninhadas com machos e fêmeas).	Sprague-Dawley (Machos).	Camundongos ddY e Ratos Wistar.
Tipo de Dor	Dor Aguda (Induzida por agulhamento repetitivo nas patas, em 4 seções/dia).	Dor Aguda (Induzida por pinçamento com fórceps na pata, sob pressão gradual; A pressão	Hiperálgia visceral crônica induzida por SM (NMD) e	Dor Neuropática (Ligadura parcial do nervo ciático).

		que gerava a retirada da pata correspondia ao valor do limiar nociceptivo).	avaliada pelo limiar de distensão colorretal (CRD).	
Grupos Experimentais e Controle	5 machos e 5 fêmeas em cada grupo experimental: Controle de Toque Isolamento (SM) Dor (Sem SM) Isolamento e Dor	Sepraração Materna Neonatal (NSM); Controle (Sem SM).	Grupo SM e Grupo Controle (Não-SM). Animais com 6-7 semanas de vida.	Grupo SM e Grupo Controle.
Tempo de SM	30 min, 4x ao dia (Do 1º dia pós-neonatal até o 4º dia pós-neonatal).	3h/dia, do 2º dia pós-neonatal ao 12º dia pós-neonatal.	Não mencionado.	Iniciada no 15º dia pós-natal (6h/dia). Após 7 dias: Separação total e mantida até a 12ª semana de vida dos filhotes.
Testes Nociceptivos	Não mencionado	Medida da nocicepção mecânica térmica basal (Com um experimentador cego, sob o método Hargreaves).	Não mencionado.	Teste de Von Frey, após alodinia mecânica induzida por lesão nervosa.

<p>Parâmetros Avaliados</p>	<p>Observação de cuidados maternos (em filhotes envolvidos em bolas de chá); Coleta de tecidos com Imagiologia por espectroscopia de ressonância magnética (MRS).</p>	<p>Comportamento nociceptivo; Estresse de natação forçada; Dor inflamatória e influência de Carragenina; Análise de neurônios da medula espinhal, avaliados <i>in vivo</i>; Análise de PCR da medula espinhal; Tratamento farmacológico neonatal de resgate.</p>	<p>Administração de drogas (Agonista de Receptores P2X3 e Antagonista de Receptores P2X3); Western Blotting; Avaliação histológica de tecido cerebral; Estudos de histologia e imunofluorescência; PCR quantitativa em tempo real.</p>	<p>Comportamento nociceptivo; Teste do labirinto em cruz elevado; Imunofluorescência; Avaliação de astrócitos cultivados; Avaliação de estimulação de lipopolissacraídeos de astrócitos; Avaliação de astrócitos pós microinjeção de sobrenadante.</p>
<p>Principais Achados de Relevância</p>	<p>Sem diferenças estatísticas quanto ao cuidado materno com filhotes; Menores níveis de corticosterona sérica em filhotes expostos à dor; Níveis significativamente reduzidos de glutamato/creatina no córtex frontal em filhotes expostos à dor; Dor e isolamento materno induziram alterações específicas na neuroquímica cerebral.</p>	<p>SM promove hipersensibilidade nociceptiva e alteram a analgesia mediada por receptores de Ocitocina; Tratamento com Ocitocina, em filhotes sob privação materna, reverteu consequências da SM no comportamento da dor.</p>	<p>Receptores P2X3 no Córtex Insular Direito estão envolvidos na dor visceral em um modelo de Síndrome do Intestino Irritável (SII) em ratos sob SM (NMD).</p>	<p>Estresse de SM (MSSI) induziu um aumento na expressão da proteína GFAP, na área de Córtex Lateral de camundongos fêmeas, mas não machos.</p>

Conclusões	Dor neonatal e SM aumentaram níveis de corticosterona e alteraram os níveis de glutamato no córtex frontal e hipocampo; Ratos machos expostos à dor revelaram aumentos nos níveis de GABA e glutamato no hipocampo que não foram observados em fêmeas expostas à dor (Dependência de sexo).	SM induziu tanto uma hipersensibilidade basal à dor quanto uma disfunção dos receptores de Ocitocina no controle descendente da dor, em condições dolorosas e não dolorosas.	A sinalização purinérgica no Córtex Insular Direito pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da dor visceral, em indivíduos que passaram por experiência de SM.	Astrócitos relacionados à MSSI e ativados de forma dependente do sexo no Córtex Lateral (CL), conforme indicado pelo aumento da expressão de GFAP, com aumento no comportamento do tipo ansiedade. Esses astrócitos ativados induzidos por MSSI no CL podem contribuir para a exacerbação da dor neuropática. Camundongos machos podem adquirir resistência ao estresse induzido por MSSI durante o crescimento.
-------------------	---	--	--	---

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Experiencing neonatal maternal separation increased pain sensitivity in adult male	Effects of neonatal pain, stress and their interrelation on pain	Peripheral and central alterations affecting spinal nociceptive processing and	Effects of Prenatal Stress on Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus and on
---------------	---	---	---	--

	mice: Involvement of oxytocinergic system	sensitivity in later life in male rats	pain at adulthood in rats exposed to neonatal maternal deprivation	Pain Behavior during the Neonatal Period of Development
Autores	Amini-Khoei H, Amiri S, Mohammadi-Asl A, Alijanpour S, Poursaman S, Haj-Mirzaian A, Rastegar M, Mesdaghinia A, Banafshe HR, Sadeghi E, Samiei E, Mehr SE, Dehpour AR.	Butkevich IP, Mikhailenko VA, Vershinina EA, Aloisi AM	Juif PE, Salio C, Zell V, Melchior M, Lacaud A, Petit-Demouliere N, Ferrini F, Darbon P, Hanesch U, Anton F, Merighi A, Lelièvre V, Poisbeau P.	Barr, GA; Butkevich, IP; Mikhailenko, VA
Ano da publicação	2017	2016	2016	2016
Modelo de animal	Camundongos NMRI	Ratos Wistar machos	Sprague Dawley (Machos e fêmeas)	Ratos Long-Evans machos.
Tipo de dor	Nociceção aguda, mediada pelos sistemas Otérgico e Opioidérgico.	Nociceção periférica inflamaória, induzida por formalina.	Nociceção periférica, em avaliação neuronal da medula espinhal.	Nociceção periférica inflamaória, induzida por formalina.
Grupos experimentais e controle	Grupo Controle	4 grupos experimentais:	Grupo SM (NMD) e Grupo Controle.	Grupos Sem Privação Materna (Controles):

	<p>Grupo SM</p> <p>Obs: Aplicação de Ocitocina (0,5, 0,75, 1 e 1,25 µg/µl/camundongo), em ambos os grupos, na primeira fase do experimento.</p>	<p>1.Grupo FOR+MD: Dor induzida por formalina (FOR) e SM- isolamento);</p> <p>2.Grupo FOR: Dor induzida por Formalina, sem privação materna;</p> <p>3.Grupo SAL+MD: Animais tratados com salina e em privação materna;</p> <p>4.Grupo SAL (Controle): Animais tratados com salina e sem privação materna.</p>		<p>Grupo Salina (N=7);</p> <p>Grupo Formalina (N=7);</p> <p>Grupos com SM:</p> <p>Grupo Salina (N=7);</p> <p>Grupo Formalina (N=7).</p>
Tempo de SM	Filhotes separados das mães, durante 180 min, a partir das 9h, desde o 2º dia pós-natal até o 14º dia pós-natal.	Grupos de SM submetidos à separação nos dias pós-natais: P1, P2, P7 e P8, durante 1h/dia.	Filhotes do Grupo NMD separados das mães por 3h/dia, do 2º dia pós-natal até o 12º dia pós-natal.	SM após 7 dias do nascimento.
Testes nociceptivos	Testes de Placa Quente e Movimento da Cauda.	Comportamento nociceptivo pós indução de dor inflamatória por	Estímulos térmicos e mecânicos nas patas traseiras dos animais,	Comportamento nociceptivo pós indução de dor inflamatória,

		Formalina; Teste de latência do levantamento da pata.	com avaliação de comportamento.	induzida por Formalina, na pata traseira.
Parâmetros avaliados	Avaliação nociceptiva; Investigação do papel dos sistemas Otrérgico e Opioidèrgico na modulação da nocicepção em estado de MS; Avaliação de Estresse de Contenção.	Avaliação nociceptiva; Comportamentos maternosa.	Comportamento nociceptivo; Registros e análises eletrofisiológicas; Análises de patch-clamp; Imunofluorescência; Análise histológica; PCR.	Comportamento nociceptivo; Imunohistoquímica; Análise histológica; Contagem de células serotoninérgicas.
Principais achados de relevância	Ocitocina apresentou efeito analgésico em camundongos MS nos testes de placa quente e movimento da cauda; SM induz alterações duradouras no sistema opioide, como redução na quantidade de receptores opioides no cérebro; SM diminuiu o limiar da dor em roedores; Cuidados maternos afetam positivamente a	Sem efeitos nos fatores de comportamento materno – A higiene materna dos filhotes foi semelhante em todos os grupos; Valores mais elevados no teste de latência ao levantamento da pata, no Grupo FOR+MD; Maiores valores nociceptivos na avaliação de comportamentos do Grupo FOR+MD.	Observou-se que a SM promove alterações neuroquímicas do neurônio sensorial tipo C e inibição sináptica aumentada em neurônios da medula espinhal; Observou-se ainda que a SM promove uma barreira inibitória espinhal, que impede a excitação de neurônios WDR por sinapses nociceptivas de fibras do tipo C.	SM aumentou significativamente as respostas nociceptivas à formalina e diminuiu a quantidade de neurônios 5-HT-imunorreativos no gânglio da raiz dorsal emanimais sob privação materna, em comparação com os animais do grupo controle; Aumento das respostas nociceptivas, no experimento comportamental entre animais do grupo sob privação materna,

	expressão de receptores de Ocitocina no cérebro.			em relação aos animais do grupo controle.
Conclusões	SM induziu respostas nociceptivas anormais na forma de sensação térmica em camundongos machos adultos; ambos os sistemas opioide e OTérgico estão envolvidos na nocicepção alterada; SM interrompe a resposta analgésica do estresse de contenção, pelo menos parcialmente, através da diminuição da atividade do sistema OTérgico no SNC.	Dor periférica inflamatória e a curta SM, no período neonatal dos ratos (Em idades comparáveis à bebês humanos prematuros), aumentam a sensibilidade à dor inflamatória periférica durante a adolescência.	SM pode levar a alterações no estabelecimento funcional das vias nociceptivas, em filhotes de ratos.	Redução significativa na quantidade de células 5-HT imunorreativas no gânglio da raiz dorsal em filhotes de ratos com sete dias de nascimento e sob SM em comparação com animais dos grupos controle.

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Long-term changes in adaptive behavior of rats after neonatal inflammatory pain	Neonatal maternal deprivation sensitizes voltage-gated sodium channel currents in	Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats	Artificial rearing of rat pups reveals the beneficial effects of mother care on neonatal
---------------	--	--	--	---

		colon-specific dorsal root ganglion neurons in rats		inflammation and adult sensitivity to pain
Autores	Mikhailenko VA, Butkevich IP, Vershinina EA, Ulanova NA	Hu S, Xiao Y, Zhu L, Li L, Hu CY, Jiang X, Xu GY	Uhelski ML, Fuchs PN	De Medeiros CB, Fleming AS, Johnston CC, Walker CD
Ano da publicação	2015	2012	2010	2009
Modelo de animal	Wistar (Machos)	Sprague-Dawley (Machos)	Filhotes machos de ratos (Espécie não mencionada).	Sprague Dawley (Machos)
Tipo de dor	Nociceção inflamatória periférica, induzida por Formalina.	Hiperálgia visceral crônica (CVH) induzida por um modelo de rato sob SM.	Hiperálgia periférica.	Hiperálgia inflamatória periférica, induzida por Formalina.
Grupos Experimentais e controle	Formalina + SM: Injeção subcutânea de 0,5 µl de solução de formalina a 2,5% no coxim plantar da perna traseira esquerda. Imediatamente após a injeção, os filhotes de ratos foram colocados em recipientes individuais com aquecimento	Grupo Controle: (n = 22 para estudos comportamentais, n = 10 para registros de excitabilidade, n = 4 para Na +registros atuais, n = 7 para análise de Western blot e n = 5 para ensaios de PCR);	Grupo Controle; Grupo Separação Materna (EMS) – Dividido nos seguintes grupos:	Grupo Controle (MR-CON): 4 animais. Grupo SM (Criação Artificial – RA): 75 animais, divididos em: - Grupo de estimulação mínima artificialmente criado (AR-MIN): Animais receberam duas

	<p>(27°C) onde foram mantidos por 60 min (n de acordo com a duração padronizada do teste de formalina).</p> <p>Formalina sem SM: Grupo de filhotes de ratos injetados com formalina, mas depois devolvidos às suas mães;</p> <p>Salina com SM: Grupo injetado com o mesmo volume de solução fisiológica no mesmo local da pata traseira e depois privado de suas mães;</p> <p>Grupo Salina sem Privação Materna: Grupo de filhotes injetados com o mesmo volume de solução fisiológica no mesmo local na pata traseira, mas retornados posteriormente para suas mães;</p>	<p>Grupo SM: (n = 22 para estudos comportamentais, n = 9 para registros de excitabilidade, n = 3 para Na + registros atuais, n = 7 para análise de Western blot e n = 4 para ensaios de PCR).</p>	<p>-Avaliação da eficácia do protocolo de EMS: Ganho de peso no período de separação;</p> <p>-Aspecto sensorial do processamento da dor;</p> <p>-Componente afetivo/emocional do processamento da dor.</p>	<p>estimulações anogenitais de 30 s diariamente usando um pincel molhado de pêlo de camelo (manhã e noite). Isso foi feito para estimular a micção e a defecação e para limitar a estimulação sensorial.</p> <p>- Grupo de estimulação máxima artificialmente criado (AR-MAX): Animais receberam as mesmas estimulações anogenitais com cinco estimulações corporais adicionais de 1½ minuto (estimulação de corpo inteiro excluindo a região anogenital) com pincel seco de pêlo de camelo. Um mínimo de 1 h ocorreu entre as estimulações corporais.</p>
--	--	--	--	--

	Grupo Sham: Filhotes intactos, não expostos a nenhum impacto.			
Tempo de privação materna	Após o 7º dia de nascimento: 4h/dia.	180 min/dia, do 2º ao 15º dia pós-natais.	Do 2º ao 15º dia pós-natal.	A partir do 3º dia pós-natal.
Testes nociceptivos	Avaliação de comportamento nociceptivo, pós injeção de formalina na pata traseira.	Avaliação do comportamento nociceptivo (Scores AWR: 0 (comportamento normal), 1 (movimento leve da cabeça sem resposta abdominal), 2 (contração dos músculos abdominais), 3 (levantamento da parede abdominal)).	Avaliação do comportamento nociceptivo através do teste de placa quente (Limiar de retirada da pata).	Avaliação do comportamento nociceptivo, induzido por aplicação de Formalina na pata traseira, a cada 3 minutos, por 15 minutos, após cada injeção.
Parâmetros avaliados	Avaliação de comportamento; Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Ansiedade); Teste de Natação Forçada (Depressão); Capacidade de Aprendizagem Espacial em Labirinto Aquático.	Avaliação de comportamento; Marcação de células; Dissociação de neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG) e gravação de patch-clamp; Isolamento de correntes de Sódio (Na ⁺ V); Imunohistoquímica;	Avaliação de comportamento (Teste do labirinto em cruz, teste de placa quente, comportamento de lambe e coçar a pata traseira).	Avaliação de comportamento; Determinação da sensibilidade térmica com teste de Hargreaves.

		PCR em tempo real para Na V 1,8 mRNA.		
Principais achados de relevância	A estimulação repetida da dor induzida pela inflamação periférica após a injeção de formalina em filhotes de ratos de 7 e 8 dias, sob estresse de SM leva a um aumento na sensibilidade dolorosa tônica sob a mesma estimulação dolorosa, aumento da propensão a comportamentos semelhantes à depressão, diminuição da natação ativa, aumento do tempo de subida do cilindro com água e deterioração da aprendizagem espacial quando os ratos atingem a adolescência.	Aumento persistente dos escores de AWR em ratos NMD; Excitabilidade aprimorada dos neurônios DRG do cólon; Aumento da densidade de corrente de sódio TTX-R; Modificação dinâmica da ativação e inativação da corrente de sódio TTX-R.	Valores dos testes de avaliação de comportamento foram mais elevados em filhotes sob SM do que os filhotes do grupo controle.	Ganho de peso corporal foi mais lento em filhotes AR em comparação com filhotes MR de PND 4 a 14; Uma dose baixa de formalina (0,2% de PND 4 a 8 e 0,4% de PND 9 a 14) aumentou significativamente os escores de dor, em animais AR, em comparação com solução salina em todas as idades; Animais sob cuidados maternos obtiveram uma pontuação de inflamação na pata traseira menor do que animais sob SM.
Conclusões	A estimulação da dor inflamatória em ratos de 7-8 dias de idade sob SM provoca em ratos adolescentes um aumento a	SM aumentou significativamente a resposta visceromotora à nocicepção (DRC), durante 6 semanas de	SM pode estar relacionada à propensão para o desenvolvimento de nocicepção periférica em adolescentes ou	Em ratos, o cuidado materno é importante para estabelecer os limiares de dor térmica e.

	longo prazo da resposta de dor tônica induzida por formalina; Mesmo uma SM repetida de curto prazo dos filhotes de ratos, de 7 a 8 dias, na ausência de estimulação da dor inflamatória leva a mudanças de longo prazo no índice de propensão à depressão.	observação; associada a uma excitabilidade neuronal aumentada e potencialização de correntes de sódio TTX-R em neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG) específicos do cólon.	adultos. Há necessidade de estudos mais amplos a esse respeito, para elucidar questões específicas.	Observou-se a importância dos cuidados maternos durante o período neonatal, embora estudos adicionais sejam necessários para determinar quais componentes do repertório de cuidados maternos são críticos na modulação das respostas fisiológicas e comportamentais de longo prazo da prole.
--	--	--	---	--

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Influence of early neonatal experience on nociceptive responses and analgesic effects in rats.	Activation of extracellular signal-regulated protein kinase is associated with colorectal distension-induced spinal and supraspinal neuronal response and neonatal maternal separation-	Visceral hyperalgesia induced by neonatal maternal separation is associated with nerve growth factor-mediated central neuronal plasticity in rat spinal cord	Corticotropin-releasing factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats
---------------	---	--	---	--

		induced visceral hyperalgesia in rats		
Autores	Dickinson AL, Leach MC, Flecknell PA.	Zhang XJ, Li Z, Chung EK, Zhang HQ, Xu HX, Sung JJ, Bian ZX.	Chung EK, Zhang XJ, Xu HX, Sung JJ, Bian ZX.	Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, Bradesi S, Gale G, Fanselow M, Million M, Ohning G, Taché Y, Plotsky PM, Mayer EA.
Ano da publicação	2009	2008	2007	2005
Modelo de animal	Sprague-Dawley (24 machos e 24 fêmeas)	Sprague-Dawley (Machos)	Wistar (Machos)	Long-Evans
Tipo de dor	Nocicepção aguda.	Nocicepção viceral, provocada por distensão colorretal (CRD).	Nocicepção viceral, provocada por distensão colorretal (CRD).	Nocicepção viceral, provocada por distensão colorretal (CRD).
Grupos experimentais e controle	Grupo controle (Animais criados naturalmente) e grupo SM (Animais criados em condições artificiais).	Grupo Controle (Sem receber CRD): Animais sem SM e animais sob SM (NMS+);	Grupo Controle (Sem SM) – NH; Grupo SM (NMS).	Grupos Separação Materna: Grupo MS1800: 9 ninhadas e Grupo H: 3 ninhadas;

		Grupo CRD: Animais sem SM (NH μ) e animais sob SM (NMS μ).		Grupo Controle (NH): 3 ninhadas; Obs: Cada ninhada contendo de 7 a 8 filhotes.
Tempo de SM	A partir do 7º dia pós-natal.	180 min diariamente do dia 2 ao 14º pós-natal.	No período pós-natal (Dias 2-14), os filhotes foram separados das gaiolas de suas mães por 180 minutos diariamente.	Grupo MS180: 180 min/dia, durante os dias 2 e 14 do pós-nascimento. Grupo H: 15 min/dia, durante os dias 2 e 14 pós-nascimento; Grupo NH: Sem separação materna.
Testes nociceptivos	Teste de Hargreaves (Latência de retirada da pata).	Avaliação de comportamento nociceptivo, provocado por distensão colorretal (CRD), com intervalos de 2 min.	Avaliação de comportamento nociceptivo, provocado por distensão colorretal (CRD), com intervalos de 2 min.	Avaliação de comportamento nociceptivo, provocado por distensão colorretal (CRD).
Parâmetros Avaliados	Testes de Hargreaves e Labirinto em Cruz Elevado; Analgesia (Animais separados	Avaliação de comportamento nociceptivo; Western-Blot; Imunohistoquímica.	Avaliação de comportamento nociceptivo; Western-Blot; Imunohistoquímica.	Avaliação de comportamento nociceptivo; Estresse WA; Experiências com antagonistas

	em três grupos de tratamento: (i) Administração de 5 mg/kg de morfina; (ii) 0,3 mg/kg de buprenorfina ou (iii) 1,0 mL/kg de solução salina).			de CRF-R; Tratamento com fármaco CP-154.526 (Pfizer).
Principais achados de relevância	<p>Peso: Não houve diferença significativa entre o ganho de peso, na comparação entre os grupos;</p> <p>Teste do Labirinto em Cruz Elevado: Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos (apenas uma diferença significativa entre os sexos foi encontrada nos pontos de tempo de sete e nove semanas, com ratas fazendo mais viagens para o braço aberto e gastando mais tempo no braço aberto do que ratos machos);</p> <p>Teste de Hargreaves: A latência de retirada do Grupo SM foi</p>	<p>Um aumento significativo, provocado por CRD, da expressão de proteína quinase regulada por sinal extracelular (pERK) foi observado no gânglio da raiz dorsal (DRG) de ratos NMS (NMS+ vs. NMS-, $p < 0,05$), mas não em ratos NH.</p> <p>Ratos NMS mostraram expressão da proteína imunomarcadora c-fos, mais densa em todo o corno dorsal lombossacral do que ratos NH quando sem DRG.</p>	<p>SM induz alterações de plasticidade neuronal que podem ser mediadas por NGF;</p> <p>Animais são mais sensíveis à nocicepção por distensão colorretal do que animais sem SM.</p> <p>Maiores marcações imunohistoquímicas em tecidos neuronais de animais sob privação materna do que animais sem privação materna.</p>	<p>Estresse WA: A diferença na VMR entre os grupos MS180 e H foi significativa ($P < 0,05$); Sessenta e quatro por cento (35 de 55) dos ratos MS180 exibiram um aumento na VMR (razão > 1) imediatamente após WA, consistente com SIVH aguda;</p> <p>A regulação positiva induzida por estresse agudo do sistema CRF/CRF 1 R, em animais sob SM, pode ser parcialmente mediada pelas condições de criação neonatal</p>

	<p>significativamente maior do que a do Grupo Controle;</p> <p>Analgesia: Em uma intensidade térmica de 60, os animais do Grupo SM mostraram uma diferença significativa entre as AUCs de buprenorfina e morfina e entre buprenorfina e solução salina.</p>			
Conclusões	<p>O processo de SM leva a alterações na nocicepção térmica e na sensibilidade à buprenorfina e à morfina. Está demonstrado que em idades e intensidades específicas, os ratos que foram criados sob SM tiveram um limiar nociceptivo diminuído. No entanto, a magnitude dessas alterações é relativamente pequena e, portanto, deve ter efeitos limitados em estudos analgésicos.</p>	<p>Em comparação com os ratos NH, os ratos NMS apresentaram expressão elevada de p-ERK e c-fos para CRD no gânglio da raiz dorsal. Assim, sugere-se associação positiva entre a atividade elevada de ERK e a sensibilidade neuronal suprarregulada em ratos NMS.</p>	<p>Os dados sugerem fortemente que existe uma ligação entre as modulações da sinalização de NGF e a hiperalgesia visceral induzida por SM (NMS).</p>	<p>Os dados indicam que a expressão de uma resposta adulta alterada a um estressor agudo na forma de SIVH é dependente da ativação e regulação positiva induzida por estresse agudo do sistema central CRF/CRF 1 R.</p>

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisiados.

Título	Repeated neonatal pain influences maternal behavior, but not stress responsiveness in rat offspring.	Postnatally induced differences in adult pain sensitivity depend on genetics, gender and specific experiences: reversal of maternal deprivation effects by additional postnatal tactile stimulation or chronic imipramine treatment	Repeated neonatal maternal separation alters morphine-induced antinociception in male rats	Mother as shield: differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats--evidence for nonopioid mediation
Autores	Walker CD, Kudreikis K, Sherrard A, Johnston CC.	Stephan M, Helfritz F, Pabst R, von Hörsten S.	Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG.	Blass EM, Shide DJ, Zaw-Mon C, Sorrentino J.
Ano da publicação	2003	2002	2001	1995
Modelo de animal	Sprague-Dawley	Lewis	Long-Evans	Sprague-Dawley
Tipo de dor	Nociceção aguda repetitiva	Nociceção aguda	Nociceção aguda repetitiva.	Nociceção aguda.

<p>Grupos experimentais e controle</p>	<p>Grupo H: Grupo SM com manipulação – Aquecimento da pata traseira do animal (34,8 °C) em água e devolução do filhote para a gaiola.</p> <p>Grupo HP: Grupo SM com Manipulação e Dor – Mesmo protocolo do Grupo H, porém foi induzida nocicepção aguda na pata traseira dos filhotes com uma agulha 30-G.</p> <p>Grupo UH: Grupo controle – Sem manipulação, sem dor e sem privação materna.</p>	<p>Grupo 1: Efeitos do manejo pós-natal e da SM na sensibilidade à dor do adulto foram comparados diretamente em ratos machos e fêmeas F344 e LEW.</p> <p>Grupo 2: Os efeitos da aplicação de endotoxina pós-natal (LPS), injeção simulada de solução salina (SHAM) e controles em gaiolas domésticas (CON), foram investigados na latência da placa quente adulta.</p> <p>Grupo 3: A reversibilidade das alterações induzidas pela SM da sensibilidade à dor do adulto por estimulação tátil adicional (MD /STIM) ou tratamento crônico com imipramina (MD /IMI) foi testada em ratos LEW.</p>	<p>Animais H (SM);</p> <p>Animais NH (Sem SM).</p>	<p>Grupo SMe Grupo Controle (Sem SM).</p>
---	---	---	--	---

Tempo de privação materna	15 min/dia, entre os dias 2 e 15 pós-nascimento.	2h/dia, até o desmame, no 28º dia pós-natal.	3h/dia, durante os dias pós-natais 2-14.	4 a 6 horas.
Testes nociceptivos	Nocicepção aguda induzida por agulha 30-G na pata traseira e observação de comportamento.	Teste de Placa Quente; Teste de Movimento da Cauda.	Teste térmico aplicado sobre a cauda dos animais e avaliação do tempo de retirada da cauda; Teste de placa quente (Tempo de latência da pata traseira).	Aplicação de calor focal (34-51 graus C) na orelha ou ombro dos animais sob SM.
Parâmetros Avaliados	Avaliação nociceptiva; Testes de estresses (Estresse com Éter e Estresse de Campo); Avaliação de comportamento materno, após os filhotes serem devolvidos às mães.	Avaliação nociceptiva (Testes de placa quente e movimento da cauda); Exposição a Lipopolissacarídeos (LPS); Estimulação Tátil Adicional; Efeitos do Tratamento Crônico com Imipramina.	Avaliação nociceptiva (Tempo de retirada da cauda; Teste de placa quente na pata traseira); Tratamento antinociceptivo com Morfina e avaliação.	Avaliação nociceptiva (Latência de retirada; Condições de contato; Sucção mais alongamento.); Avaliação de efeito de tratamento opioide (Naltrexona).
Principais achados de relevância	O procedimento de dor repetida não afetou o crescimento e desenvolvimento dos filhotes, pois não foram encontradas	Em comparação com o tratamento SHAM, os filhotes tratados com endotoxina foram mais frequentemente lambidos por suas mães;	Não foram observadas diferenças significativas entre os tempos de latência de retirada da pata traseira e da cauda entre animais dos grupos H e NH.	Em animais sob SM: Observou-se que os valores relacionados às latências de retirada do calor aplicado na orelha, dobraram, em relação aos animais sem SM.

	<p>diferenças de peso entre animais dos Grupos HP e H.</p> <p>As concentrações basais de ACTH e corticosterona não foram modificadas pelo tratamento com Éter nos filhotes.</p> <p>Não houve diferenças entre os grupos de tratamento para o teste de estresse de campo aberto.</p> <p>Observou-se aumento da higienização dos filhotes pelas mães quando os mesmos foram recolocados em suas gaiolas com as mães.</p>	<p>Reversão da alteração induzida pela SM das latências de HP em ratos LEW por imipramina ou estimulação tátil pós-natal adicional.</p> <p>O estudo demonstra que experiências pós-natais, como SM ou manipulação materna, produzem diferenças individuais específicas na sensibilidade à dor do adulto.</p> <p>Fêmeas apresentaram menos latência no teste de placa quente do que os machos.</p>	<p>Testes de placa quente e retirada da cauda, para machos e fêmeas, quanto ao tratamento com Morfina são dose-dependentes de Morfina.</p>	
Conclusões	<p>O estudo demonstrou que a estimulação dolorosa leve repetida durante as primeiras 2 semanas de vida não levou à potencialização das respostas neuroendócrinas ao estresse, mas aumentou a higiene materna dos</p>	<p>O encurtamento da latência da placa quente induzida pela SM é reversível por dois regimes de tratamento diferentes. A estimulação pós-natal adicional do tipo profilático anula os efeitos da SM na idade adulta e</p>	<p>SM neonatal repetida de ratos resulta em mudanças duradouras na sensibilidade aos efeitos antinociceptivos da morfina na prole masculina, possivelmente</p>	<p>A proteção fornecida pelo contato materno, especialmente a amamentação, não foi mediada por receptores opioides μ ou κ: Nem injeções sistêmicas de naltrexona nem</p>

	filhotes quando os filhotes foram colocados de volta com as mães. Alterações nos cuidados maternos podem representar um componente crítico da fisiologia da prole, permitindo amortecer os efeitos da dor neonatal em parâmetros fisiológicos e comportamentais de longo prazo.	também o tratamento antidepressivo crônico do tipo terapêutico na idade adulta é eficaz na reversão do aumento da sensibilidade à dor devido à SM pós-natal.	indicativa de sistemas opioides endógenos alterados.	norbinaltorfimina reduziram as latências de escape do calor.
--	---	--	--	--

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Maternal separation increases pain sensitivity by reducing the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and noradrenergic neurons in locus coeruleus	Adult Stress Promotes Purinergic Signaling to Induce Visceral Pain in Rats with Neonatal Maternal Deprivation.	Maternal presence or absence alters nociceptive responding and cortical anandamide levels in juvenile female rats	Environmental enrichment and pain sensitivity; a study in maternally separated rats
---------------	---	---	--	--

Autores	Vilela FC, Vieira JS, Vitor-Vieira F, Kalil-Cutti B, da Silva JRT, Giusti-Paiva A, da Silva ML.	Hu S, Sun Q, Du WJ, Song J, Li X, Zhang PA, Xu JT, Xu GY.	O'Sullivan G, Humphrey RM, Thornton AM, Kerr DM, McGuire BE, Caes L, Roche M.	Borzadaran, F.M., Joushi, S., Zadeh, Z.T., Sheibani, V., Esmailpour, K.
Ano da publicação	2021	2020	2020	2020
Modelo de animal	Wistar (Machos e Fêmeas)	Sprague-Dawley (Machos)	Sprague-Dawley (Machos e Fêmeas)	Wistar (Machos)
Tipo de dor	Nociceção inflamatória induzida por Formalina.	Hiperalgisia visceral crônica, induzida por distensão colorretal (DRC).	Nociceção aguda e inflamatória (Induzida por Formalina).	Nociceção aguda e inflamatória (Induzida por Formalina).
Grupos experimentais e controle	<p>Experimento I: Grupo SM de PND 2-15 (MS; filhotes foram isolados de sua mãe) e Grupo controle (não MS; filhotes não foram isolados de sua mãe).</p> <p>Obs: Filhotes (16 machos e 16 fêmeas em duplas de cada grupo) foram utilizados para avaliar a</p>	<p>Animais sob SM (NMD) e animais de controle, pareados por idade experimentaram estresse múltiplo adulto (AMS) na idade de 6 semanas.</p> <p>Obs: Animais foram divididos em dois grupos: Controle</p>	<p>Testado nociceptivo pareado: Filhotes foram mantidos na gaiola original com a mãe (Irmãos removidos 1 h antes do teste), e a mãe estava presente durante o teste nociceptivo.</p> <p>Nociceptivo isolado testado: Filhotes foram retirados da mãe</p>	<p>Grupo SM: Animais submetidos à SM.</p> <p>Grupo SM + EE: Animais sob SM que foram submetidos ao protocolo de Enriquecimento Ambiental (EE) após o desmame.</p>

	<p>sensibilidade a estímulos dolorosos no teste de formalina.</p> <p>Experimento II: Dois grupos experimentais (n = 6 por grupo): sm de PND 2-15 (MS; filhotes foram isolados de sua mãe) e controle (não MS; filhotes não foram isolados de sua mãe).</p> <p>Obs: Filhotes (24 machos e 24 fêmeas em cada grupo) foram usados para avaliar a sensibilidade a estímulos dolorosos no teste de formalina. Antes deste teste, os animais (machos e fêmeas em diestro) dos grupos não-SM e SM (n = 8 por grupo) foram injetados intratecalmente com solução salina, fluoxetina ou desipramina para avaliar o papel dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico na sensibilidade à dor.</p>	<p>(CON)+Estresses Múltiplos e NMD+Estresses Múltiplos.</p>	<p>e dos irmãos e alojados individualmente em uma nova gaiola por 1 h antes e durante todo o teste nociceptivo (Período total de isolamento de aproximadamente 4 h).</p> <p>Comportamentalmente ingênuos: Grupo controle (Sem indução de nocicepção e sem SM).</p> <p>(n = 10 por grupo).</p>	<p>Grupo Controle: Animais que receberam EE (CTRL + EE).</p> <p>Obs: Para todos os grupos, o número de animais foi considerado em n = 7.</p>
--	--	---	--	---

Tempo de SM	SM realizada das 9h30 às 12h30 por 3 horas diárias, por até 2 semanas.	Animais passaram por SM quando filhotes. Tempo de SM não mencionado.	4h/dia.	3h/dia (Entre 8:30 e 12:30), do 1º ao 21º dia pós-natal.
Testes nociceptivos	Avaliação de comportamento nociceptivo, com teste de Formalina, aplicada na pata traseira.	<p>Protocolo AMS incluiu estresse de restrição de frio por 45 minutos, estresse de natação forçada por 20 minutos e estresse de evasão de água por 60 minutos. Os animais descansaram por 1 h entre cada estressor.</p> <p>Hiperalgésia visceral crônica medida registrando a distensão mínima para evocar uma resposta visceromotora abdominal à distensão colorretal (DRC), com posterior avaliação de comportamento nociceptivo.</p>	Avaliação de comportamento nociceptivo, pelos testes de Placa Aquecida, Von Frey e Alodinia ao Frio com Acetona (ADT); Teste de indução de nocicepção inflamatória com Formalina.	Avaliação do comportamento nociceptivo: Teste de movimento da cauda; Teste de placa quente e Teste de Formalina.
Parâmetros Avaliados	Avaliação de comportamento (Teste de Formalina);	Avaliação de comportamento (Após distensão colorretal e após	Avaliação de comportamento nociceptivo; Quantificação dos	Avaliação de comportamento nociceptivo.

	Tratamento com fluoxetina ou desipramina, sob veículo salina, aplicado com injeção intratecal; Imunohistoquímica.	protocolo AMS); Avaliação de tratamento com Butoxamina (BUTO); Western Blotting; PCR em tempo real; Imunofluorescência.	níveis de endocanabinóides no PFC usando LC-MS/MS; Expressão de enzimas e receptores catabólicos relacionados a endocanabinóides no PFC.	
Principais achados de relevância	<p>Filhotes machos e fêmeas, sob SM, exibiram um maior número de movimentos da pata traseira, no teste de formalina;</p> <p>Animais sob SM e tratados com fluoxetina e desipramina, exibiram uma menor quantidade de movimentações da pata traseira, no teste de formalina, em comparação ao grupo de animais sob SM, que não receberam tratamento com essas drogas.</p> <p>SM aumenta a sensibilidade do animal à estimulação química dolorosa e reduz a atividade dos</p>	<p>SM (NMD) seguida por AMS induz hipersensibilidade visceral em ratos, em parte devido ao aumento da sinalização adrenérgica NE-β 2;</p> <p>Receptores P2X3Rs são coexpressos com β2-AR em neurônios DRG;</p> <p>NMD e AMS aumentam as correntes induzidas por ATP, o número de potenciais de ação e os sinais de cálcio intracelular;</p> <p>Antagonista P2X3R A317491 Atenua a Hiperalgisia Visceral e</p>	<p>Filhotes fêmeas isoladas exibem hipoalgisia térmica e mecânica e alodinia ao frio quando comparadas com filhotes testados na presença da mãe;</p> <p>A resposta nociceptiva a um estímulo inflamatório é aumentada em filhotes isolados em comparação com filhotes testados na presença da mãe;</p> <p>Os níveis de anandamida PFC são reduzidos em filhotes com a presença da mãe durante o teste nociceptivo;</p>	<p>SM prejudica a sensação de dor na idade adulta para os ratos machos;</p> <p>Ratos machos sob SM apresentam menor limiar de dor na placa quente e no teste de formalina.</p> <p>O enriquecimento ambiental pós-desmame pode restaurar o limiar de dor para ratos separados das mães.</p>

	<p>neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe e neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus.</p> <p>SM reduziu o número de neurônios TPH positivos, neurônios c-Fos positivos e neurônios duplamente marcados c-Fos/TPH nas porções dorsal, ventral e lateral do DRN da prole masculina e feminina e, o número de neurônios c-Fos positivos no LC.</p>	<p>Suprime os Sinais de Cálcio Induzidos por ATP;</p> <p>Antagonista β 2 -AR Reduz a Expressão de P2X3Rs.</p>	<p>O teste nociceptivo está associado à diminuição da expressão do receptor CB 2 no PFC.</p>	
Conclusões	<p>SM aumenta a sensibilidade à dor, reduzindo a atividade de neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe e neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus.</p>	<p>Estressores combinados aumentam a sinalização NE-β 2 -AR e, em seguida, ativam a expressão e a função de P2X3R, avançando assim a hiperalgesia visceral. Este estudo ajuda a elucidar a patogênese da hiperalgesia visceral induzida</p>	<p>Este estudo fornece informações importantes sobre os efeitos da presença materna versus isolamento agudo na resposta nociceptiva em filhotes de ratos fêmeas, com efeitos dependentes da modalidade sob investigação.</p> <p>Os dados também demonstram que os níveis de AEA são</p>	<p>Ratos expostos à SM como uma adversidade no início da vida experimentam mais hiperalgesia térmica, além de afetar a dor.</p> <p>Proporcionar o bem-estar da habitação através do protocolo de Enriquecimento Ambiental (EE) leva a uma menor</p>

		pelo estresse combinado precoce (SM) em adultos.	alterados em uma região-chave do cérebro (PFC) envolvida no afeto e nociceção e, portanto, fornece suporte adicional para o ECS como mediador e/ou modulador do suporte social na resposta nociceptiva.	sensibilização da dor em ratos sob SM e com hiperalgesia.
--	--	--	---	---

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Maternal separation as a risk factor for aggravation of neuropathic pain in later life in mice	Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring	Separation Induces Orofacial Mechanical Allodynia in Adulthood	Maternal deprivation is associated with sex-dependent alterations in nociceptive behavior and neuroinflammatory mediators in the rat following peripheral nerve injury
Autores	Mizoguchi, H., Fukumoto, K., Sakamoto, G., Jin, J., Toyama, A., Wang, T., Suzumura, A., Sato, J.	Vilela FC, Vieira JS, Giusti-Paiva A, Silva MLD.	Yasuda M, Shinoda M, Honda K, Fujita M, Kawata A, Nagashima H, Watanabe M,	Burke NN, Llorente R, Marco EM, Tong K, Finn DP, Viveros MP, Roche M.

			Shoji N, Takahashi O, Kimoto S, Iwata K. Maternal	
Ano da publicação	2018	2017	2016	2013
Modelo de animal	Camundongos ICR (Machos)	Wistar (Machos e Fêmeas).	Sprague-Dawley (Machos).	Wistar (Machos e Fêmeas).
Tipo de dor	Nocicepção induzida por procedimento cirúrgico de exposição do nervo ciático.	Nocicepção inflamatória induzida por Formalina; Nocicepção aguda induzida por testes de placa quente e von frey.	Nocicepção aguda, induzida por filamentos de Von Frey.	Nocicepção aguda.
Grupos experimentais e controle	Grupos Controle: Grupo SM e Grupo Sem SM. Grupos Fluoxetina (Avaliação de vulnerabilidade à depressão): SM/Flu: Camundongos sob SM que receberam tratamento crônico com fluoxetina;	Grupo MS: Animais sob SM; Grupo Controle: Animais sem SM.	Grupo SM e Grupo Controle (Naive).	Grupo SM: MD-NSNL (Masculino n = 10, feminino n = 10), MD-SNL (Masculino n = 9, feminino n = 9). Grupo Controle: (Co-NSNL) (Masculino n = 8, feminino n = 10), Controle da ligação do nervo espinhal (CoSNL)

	<p>SM/Salina: Camundongos sob S que receberam salina;</p> <p>Cont/Flu: Camundongos não separados que receberam tratamento crônico com fluoxetina;</p> <p>Cont/Salina: Camundongos não separados que receberam salina.</p>			(Masculino n = 10, feminino n = 10).
Tempo de SM	3h/dia, entre os dias pós-natais 1 e 21.	3h/dia (9:30 às 12:30), por 2 semanas após o primeiro dia pós-natal.	180 min/dia, durante os dias pós-natais 2 e 14.	24h/dia, do 1º dia pós-natal ao 10º dia pós-natal.
Testes nociceptivos	Avaliação de comportamento nociceptivo, com teste de Von Frey.	Teste de Formalina; Teste de Placa Quente; Teste de Von Frey.	Sensibilidade mecânica da pele dos bigodes, com Von Frey.	Teste holeboard, labirinto em cruz elevado e teste de campo aberto - Para avaliar a exploração, comportamento do tipo ansiedade e atividade locomotora, respectivamente, enquanto a resposta nociceptiva foi avaliada usando o teste da placa quente (Estímulo térmico

				nocivo), Teste de Von Frey (Estímulo mecânico) e teste da gota de acetona (Estímulo frio).
Parâmetros Avaliados	Comportamento nociceptivo (Von Frey); Teste de Preferência de Sacarose; Teste de Interação Social; Teste de Natação Forçada; Teste do Labirinto em Cruz Cruzado; Imunohistoquímica.	Avaliação do comportamento nociceptivo; Peso dos animais; Avaliação do comportamento materno.	Avaliação do comportamento nociceptivo (Teste de Von Frey); Níveis séricos de CORT; Expressão de P2X3R em Neurônios TG; Efeito do Antagonista P2X3R na Alodinia Mecânica; Receptores CORT em Neurônios TG.	Avaliação do comportamento nociceptivo; PT-PCR.
Principais achados de relevância	<p>Separação materna induz comportamento anormal em camundongos adultos.</p> <p>A fluoxetina melhorou o comportamento do tipo ansiedade e depressão induzido pela SMS.</p> <p>A dor neuropática foi agravada em camundongos com SMS, e o</p>	<p>Não foram observadas diferenças na porcentagem de comportamento materno e não materno em mães cujas ninhadas foram separadas quando comparadas ao grupo controle.</p> <p>Maior número de movimentos, durante o teste de Formalina, em animais sob SM, em comparação aos animais do grupo controle.</p>	<p>Sensibilidade da pele do bigode foi significativamente reduzida no grupo MS quando comparada com a do grupo naive.</p> <p>Os níveis de CORT foram significativamente aumentados no grupo SM versus o grupo ingênuo.</p>	<p>Animais MD demonstram alterações dependentes do sexo na resposta nociceptiva, dependendo da modalidade do estímulo.</p> <p>A alodinia mecânica e fria induzida por SNL é aumentada em ratos fêmeas MD.</p>

	<p>tratamento com fluoxetina após SM inibiu o aumento da dor neuropática.</p> <p>A micróglia é ativada em maior grau na medula espinhal de camundongos com SM.</p>	<p>Animais submetidos à SM no início da vida têm maior sensibilidade a agentes químicos, térmicos e estímulos mecânicos durante a vida adulta. Além disso, a SM do PND 2-15 por uma duração de 3 h por dia não alterou o comportamento ou peso da ninhada.</p> <p>A sensibilidade mecânica devido à SM não é dependente do sexo.</p>	<p>P2X3R medeia alodinia mecânica em animais sob SM;</p> <p>SM induziu alodinia mecânica orofacial na idade adulta. Assim, é provável que este modelo de SM forneça um meio de avaliar os mecanismos da dor orofacial em pacientes associados ao estresse no início da vida.</p>	<p>MD resulta em expressão reduzida de citocinas pró-inflamatórias no PFC após SNL de maneira dependente do sexo.</p> <p>MD per se não alterou a expressão de nenhum dos marcadores inflamatórios em ratos machos ou fêmeas (MD-NSNL vs CoNSNL).</p> <p>MD-SNL exibe expressão aumentada de marcadores neuroimunes no hipocampo de maneira independente do sexo.</p>
Conclusões	<p>Esses resultados sugerem que o comprometimento emocional está relacionado ao aumento da dor neuropática e que a disfunção da ativação microglial contribui para o aumento da sensibilidade à dor.</p>	<p>SM no início da vida aumentou a sensibilidade à dor na prole adulta. Assim, estes dados são importantes para entender o impacto de influências ambientais, como eventos estressantes da vida durante períodos críticos do</p>	<p>Evidenciou-se que um aumento no número de neurônios TG P2X3R-IR inervando a pele da almofada do bigode, induzido pelo aumento da sinalização CORT devido à SM, resultou em hipersensibilidade mecânica orofacial na idade adulta.</p>	<p>SM induz efeitos sexualmente dimórficos no comportamento nociceptivo. Especificamente, a SM resulta em alodinia mecânica e fria aumentada após lesão do nervo periférico em ratas, efeitos acompanhados pelo aumento da</p>

		desenvolvimento, na vulnerabilidade à dor.		expressão de citocinas (IL-6 e TNF- α) no hipocampo.
--	--	--	--	--

Quadro 2 – Autores, Ano da Publicação, Modelo de Animal, Tipo de Dor, Grupos Experimentais e Controle, Tempo de SM, Testes Nociceptivos, Parâmetros Avaliados, Principais Achados de Relevância e Conclusões dos Artigos Revisados.

Título	Neonatal maternal separation increases brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B expression in the descending pain modulatory system.	Effects of postnatal manipulation on nociception and morphine sensitivity in adult mice.	Maternal separation affects the electrophysiological properties of Aδ-fibres and nociceptive behaviours in male and female mice.
Autores	Chung EK, Bian ZX, Xu HX, Sung JJ.	D'Amato FR, Mazzacane E, Capone F, Pavone F.	Paniagua N, Girón R, Goicoechea C, Martín-Fontelles MI, Bagues A.
Ano da publicação	2009	1999	2020
Modelo de animal	Wistar (Machos).	Camundongos machos albinos NMRI.	Camundongos ICR (Machos e Fêmeas).
Tipo de dor	Nocicepção induzida por Distensão colorretal (CRD).	Nocicepção aguda e nocicepção inflamatória induzida por formalina. Manipulação pós-natal dos filhotes foi realizada, para avaliação da relação com	Nocicepção aguda.

		o desenvolvimento de dor na fase adulta.	
Grupos experimentais e controle	Grupo SM(NMS) e Grupo sem SM(NH) (N = 6 para cada grupo) foram escolhidos aleatoriamente para os experimentos de distensão colorretal (CRD).	Grupo Manipulação Pós-Natal e SM(CB); Grupo sem manipulação e sem SM(Controlre).	Grupo controle (n = 8 machos e 7 fêmeas) foi deixado em repouso até o desmame e sexado no PND 21; Grupo Separação curta (Short-MS), 3 horas por dia de MS, entre PND 2 - PND 17 (n = 14 machos e 19 fêmeas); Grupo Separação longa (Long-MS), 4 h/dia em PNDs 2-5 e 8 h/dia em PNDs 6-17 (n = 12 machos e 8 fêmeas). Obs: Nos grupos 2 e 3 de MS, os filhotes foram desmamados precocemente e sexados no PND 17.
Tempo de SM	Nos dias pós-natal 2-14, os filhotes foram movidos de suas gaiolas de maternidade para gaiolas adjacentes de um tipo idêntico, por 180 minutos diariamente.	SM, durante a manipulação, das 11h às 17h/dia, após o 10º dia pós-natal e até o 28º dia pós-natal (Desmame).	Tempo variável conforme o grupo estudado, descrito no quadro acima.

Testes nociceptivos	Avaliação de comportamento nociceptivo após distensão colorretal (DRC).	Teste de movimento da cauda; Teste de formalina (Para medir a dor inflamatória tônica).	Os testes de von Frey, placa quente e contorções foram realizados.
Parâmetros Avaliados	Avaliação de comportamento nociceptivo; Imunohistoquímica (Simples e Dupla); Medição de Densitometria.	Avaliação de comportamento nociceptivo; Tratamento com morfina.	Avaliação de comportamento nociceptivo e peso corporal; Registros eletrofisiológicos, utilizando o preparo pele- nervo safeno in vitro em machos.
Principais achados de relevância	<p>Regulação positiva da expressão de BDNF e TrkB nos núcleos centrais da amígdala, de animais do Grupo NMS, após a imunorreatividade de BDNF ter sido observada no neurópilo da amígdala.</p> <p>Efeito interativo de NMS e CRD na expressão de TrkB em RVM no RVM, foi observada imunorreatividade de TrkB nos neurônios.</p>	<p>Animais do grupo CB demonstraram maiores valores no teste de movimento da cauda, do que animais do grupo controle.</p> <p>As comparações post-hoc indicaram que a menor dose de morfina (1,0 mg) aumentou a latência do movimento da cauda nos controles, mas não nos animais CB, 30 min após a administração.</p> <p>A manipulação pós-natal induz mudanças de longo prazo na</p>	<p>O protocolo de SM curta da EM não modificou a sensibilidade nociceptiva; mas quando os camundongos foram separados de suas mães para a longa separação, os limiares de dor mecânica foram modificados em camundongos machos e fêmeas e a nocicepção visceral foi aumentada em camundongos fêmeas.</p> <p>Os registros eletrofisiológicos mostraram que as fibras Aδ cutâneas foram sensibilizadas e suas propriedades de mecanotransdução</p>

	<p>Colocalização aumentada de TrkB em neurônios positivos pErk1/2 no CeA e RVM em ratos NMS.</p>	<p>sensibilidade à dor e essas alterações persistem até a idade adulta.</p> <p>Camundongos machos submetidos a breves períodos de SM durante os dois primeiros semanas de sua vida mostram sensibilidade à dor reduzida até 90 dias de vida, em comparação com animais não manipulados.</p>	<p>alteradas em ambos os protocolos de MS.</p>
<p>Conclusões</p>	<p>Os dados fornecem evidências para a modificação de BDNF e TrkB no circuito amígdala-RVM e resposta neuronal a CRD em ratos NMS.</p> <p>Esses achados podem servir de base para futuras investigações sobre os papéis farmacológicos e funcionais do BDNF na atividade sináptica relacionada à modulação da dor na hiperalgesia visceral induzida por NMS.</p>	<p>Os efeitos a longo prazo da manipulação pós-natal na nociceção são discutidos em termos do envolvimento do sistema opióide e das características da manipulação dos filhotes.</p>	<p>Embora a SM aumente a atividade e a mecano-sensibilidade das fibras aferentes Aδ cutâneas em períodos curtos e longos de separação, apenas o maior intervalo de tempo induz alterações na sensibilidade nociceptiva durante a vida adulta.</p> <p>Esses resultados destacam a possível influência de um ambiente livre de estresse durante a infância para reduzir as alterações nociceptivas na vida adulta.</p>

4 DISCUSSÃO

O estudo em questão analisou a correlação entre estresses gerados pela SM e suas repercussões relacionadas ao aparecimento ou aumento de dor em fases posteriores da vida, nas fases de adolescência ou adulta, em filhotes de animais. Com essa revisão integrativa, observou-se que os estudos mostram que existem associações entre estresses neonatais de SM e o aparecimento ou aumento de dor durante as fases de adolescência e adulta.

Quanto às alterações no padrão de comportamento nociceptivo, Blass *et al.*, 1995; D'Amato *et al.*, 1999; Dickinson *et al.*, 2009; Uhelski *et al.*, 2010; Burke *et al.*, 2013; Mikhailenko *et al.*, 2015; Butkevich *et al.*, 2016; Barr *et al.*, 2016; Yasuda *et al.*, 2016; Amini-Khoei *et al.*, 2017; Mizoguchi *et al.*, 2018; Ströher *et al.*, 2018; Burenkova *et al.*, 2019; O'Sullivan *et al.*, 2020; Borzadaran *et al.*, 2020; Paniagua *et al.*, 2020; Vilela *et al.*, 2021 demonstraram que os níveis de respostas nociceptivas a estímulos térmicos ou mecânicos de indução de dor, aguda ou crônica, foram sempre mais elevados nos grupos de animais sob SM, do que nos grupos sem estresse de SM, mesmo em animais sob pré-tratamento com drogas analgésicas. Os estudos também indicam que quanto maior o período de SM, maiores são os níveis de nocicepção à avaliação do comportamento nociceptivo.

Com relação às alterações nos padrões fisiológicos, Kalinichev *et al.*, 2001; Chung *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008; Chung *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2012; Burke *et al.*, 2013; Juif *et al.*, 2016; Barr *et al.*, 2016; Yasuda *et al.*, 2016; Nakamoto *et al.*, 2017; Amini-Khoei *et al.*, 2017; Mooney-Leber *et al.*, 2018; Melchior *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018; Ströher *et al.*, 2019; Du *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2020; Chang Li *et al.*, 2021 revelam a existência de modificações em sinalizações celulares, padrões eletrofisiológicos e de receptores, além da redução do limiar de sensibilização de nociceptores em animais sob SM, em comparação aos animais que não passaram por esse estresse neonatal. Observam-se, ainda, alterações nos sinalizadores e nos receptores do sistema opioide, em animais sob SM, os quais indicam a participação dos receptores opioides na nocicepção mediada por SM e uma potencial via de tratamento antinociceptivo, a ser explorada farmacologicamente.

Mais especificamente quanto ao complexo bucomaxilofacial, Yasuda *et al.*, 2016 foi o único estudo a demonstrar associação entre o estresse neonatal provocado pela SM e o desenvolvimento de dores orofaciais, em que fora observado que a SM induziu alodinia mecânica em camundongos. Evidenciou-se, no estudo em questão, que um

aumento na quantidade de neurônios TG P2X3R-IR na pele do bigode dos camundongos, o qual foi induzido pelo aumento da sinalização CORT, sendo esta diretamente associada à SM, o que resultou em hipersensibilidade mecânica orofacial nos animais, quando estes atingiram a idade adulta.

Dores de caráter agudo e crônico também são propiciadas pela SM. A associação entre dores agudas, de causas diversas e idiopáticas, e a experiência de SM em animais foi relatada por Blass *et al.*, 1995; D'Amato *et al.*, 1999; Kalinichev *et al.*, 2001; Stephan *et al.*, 2002; Walker *et al.*, 2003; Dickinson *et al.*, 2009; Burke *et al.*, 2013; Yasuda *et al.*, 2016; Amini-Khoei *et al.*, 2017; Vilela *et al.*, 2017; Mooney-Leber *et al.*, 2018; Melchior, *et al.*, 2018; Burenkova *et al.*, 2019; O'Sullivan *et al.*, 2020; Borzadaran *et al.*, 2020; Paniagua *et al.*, 2020. Estes autores observaram que o estresse provocado pela SM gera maior sensibilização em fibras nervosas que conduzem estímulos nociceptivos agudos ao sistema nervoso central, e que, portanto, os limiares para sensação dolorosa imediata, em testes térmicos ou mecânicos, foram reduzidos em animais separados de suas mães, quando comparado aos animais que não passaram por tal estresse.

Já com relação à dor visceral crônica em decorrência de Síndrome do Intestino Irritável (SII), e SM, Schwetz *et al.*, 2005; Chung *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008; Hu *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2018; Du *et al.*, 2019; Hu S *et al.*, 2020; Chang Li *et al.*, 2021 investigaram se existiam relações entre a SII e os estresses ocasionados pela SM, constatando-se que a SM eleva os níveis de sensibilização visceral e, conseqüentemente, nocicepção visceral em animais com SII, bem como eleva os níveis de marcadores nociceptivos e a ativação de vias de sinalização, a partir do corno dorsal da medula espinhal, reduzindo os níveis de sensibilidade destes neurônios e favorecendo a dor provocada pela SII. A SM, portanto, amplifica os efeitos gerados pela SII.

Outros tipos de dores pesquisadas, para a avaliação da existência de associações com a SM, foram dores do tipo inflamatória, periférica, neuropática, supraespinhal, bem como nocicepção gerada a partir da exposição direta de tecido nervoso ao meio externo. As dores caracterizadas como inflamatórias foram, na totalidade da literatura revisada, induzidas por Formalina (Formol Tamponado a 10%), um agente químico pró-inflamatório clássico e bem estabelecido na literatura como modelo de dor inflamatória em animais. Desta forma, De Medeiros *et al.*, 2009; Mikhailenko *et al.*, 2015; Vilela *et al.*, 2017; O'Sullivan *et al.*, 2020; Borzadaran *et al.*, 2020; Vilela *et al.*, 2021 relataram a presença de relação entre SM e a exacerbação da nocicepção inflamatória proporcionada pela injeção de formalina nos tecidos dos animais. Fisiologicamente, Vilela *et al.*, 2021

observaram que a SM aumenta a sensibilidade do animal à estimulação química dolorosa e reduz a atividade dos neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe e neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus, de animais tratados com Formalina e submetidos ao estresse de privação materna, o que pode explicar o mecanismo de ação que favorece a inter-relação entre ambos os fatores.

A associação entre dores periféricas e SM foi relatada por Uhelski *et al.*, 2010; Butkevich *et al.*, 2016; Juif *et al.*, 2016; Barr *et al.*, 2016. Essas evidências indicam que a SM promove alterações neuroquímicas do neurônio sensorial tipo C e inibição sináptica aumentada em neurônios da medula espinhal. Observou-se ainda que a SM promove uma barreira inibitória espinhal que impede a excitação de neurônios WDR por sinapses nociceptivas de fibras do tipo C. A SM também aumentou significativamente as respostas nociceptivas à formalina e diminuiu a quantidade de neurônios 5-HT-imunorreativos no gânglio da raiz dorsal em animais sob SM, em comparação com os animais do grupo controle, revelando associação entre SM ocorrida durante a infância e repercussões em termos de nocicepção periférica em adolescentes e adultos.

A associação entre dor neuropática e SM foi avaliada por Nakamoto *et al.*, 2017. Observou-se que o estresse de SM induziu um aumento na expressão da proteína GFAP na área do córtex lateral de camundongos fêmeas, mas não em machos, concluindo-se que astrócitos relacionados ao estresse de SM e ativados de forma dependente do sexo no córtex lateral, conforme indicado pelo aumento da expressão de GFAP, está relacionado com aumento no comportamento de ansiedade. Esses astrócitos ativados induzidos por estresse de SM no córtex lateral podem contribuir para a exacerbação da dor neuropática. Notou-se ainda que camundongos machos podem adquirir resistência ao estresse induzido por SM durante o crescimento.

Dor de característica supraespinhal foi relacionada à SM por Ströher *et al.*, 2019 ao observar que a SM pode alterar as vias da dor supraespinhal e espinhal, principalmente em curtos períodos de exposição ao agente estressor. A SM também pode levar à disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal ao longo da vida, resultando em aumento sérico de corticosterona; além disso, SM aumentou a atividade exploratória dos machos e a reduziu nas fêmeas, mostrando um efeito dependente do sexo.

Mizoguchi *et al.* (2018) avaliaram a associação entre SM e nocicepção induzida por procedimento cirúrgico de exposição do nervo ciático, e observou-se que a SM induz comportamento anormal em camundongos adultos. O tratamento dos animais com fluoxetina melhorou o comportamento do tipo ansiedade e depressão induzido pela SM.

A dor neuropática foi agravada em camundongos com SM, e o tratamento com fluoxetina após SM inibiu o aumento da dor neuropática. A micróglia foi ativada em maior grau na medula espinhal de camundongos que passaram por estresse de SM.

5 CONCLUSÕES

Constata-se que existem associações entre os mais diferentes tipos de dor (Aguda, Crônica, Orofacial, Inflamatória, Periférica, Neuropática, Supraespinhal e outras) e os estresses provocados pela SM em filhotes de ratos e camundongos. A SM ocorrida durante o período neonatal também promove mudanças no comportamento nociceptivo, social e emocional dos animais adolescentes e adultos, tornando-os mais susceptíveis ao acometimento por dores.

Com relação à associação entre SM e dor orofacial, apenas 1 estudo foi realizado, e ainda não existem estudos a respeito da análise de associação entre Disfunções Temporomandibulares (DTMs) e o estresse de SM.

Ademais, conclui-se que o estresse de SM pode promover alterações fisiológicas e de comportamento em filhotes de animais, levando-os ao desenvolvimento ou aumento de dores nas fases de adolescência e adulta.

REFERÊNCIAS

AMINI-KHOEI, Hossein et al. Experiencing neonatal maternal separation increased pain sensitivity in adult male mice: involvement of oxytocinergic system. *Neuropeptides*, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 77-85, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2016.11.005>.

ARABI, Mehran *et al.* Auraptene exerts protective effects on maternal separation stress-induced changes in behavior, hippocampus, heart and serum of mice. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 93, p. 107436, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107436>.

BLASS, Elliott M. et al. Mother as shield: differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats. *Behavioral Neuroscience*, [S.L.], v. 109, n. 2, p. 342-353, abr. 1995. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.109.2.342>.

BORZADARAN, Fatemeh Mohtashami et al. Environmental enrichment and pain sensitivity; a study in maternally separated rats. *European Journal Of Neuroscience*, Europa, v. 10, n. 55, p. 2216-2241, abr. 2020. <https://doi.org/10.1002/jdn.10031>

BURENKOVA, Olga V. et al. Effects of early-life stress and HDAC inhibition on maternal behavior in mice. *Behavioral Neuroscience*, [S.L.], v. 133, n. 1, p. 39-49, fev. 2019. American Psychological Association (APA).

<http://dx.doi.org/10.1037/bne0000284>.

BURKE, Nikita N. et al. Maternal Deprivation Is Associated With Sex-Dependent Alterations in Nociceptive Behavior and Neuroinflammatory Mediators in the Rat Following Peripheral Nerve Injury. *The Journal Of Pain*, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1173-1184, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.05.003>.

BUTKEVICH et al. EFFECT OF PRENATAL STRESS ON SEROTONERGIC NEURONS IN DORSAL RAPHE NUCLEUS AND ON PAIN BEHAVIOR DURING NEONATAL PERIOD. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova, Rússia*, v. 5, n. 1, p. 1-20, jul. 2015.

BUTKEVICH, Irina P. et al. Effects of Neonatal Pain, Stress and Their Interrelation on Pain Sensitivity in Later Life in Male Rats. *The Chinese Journal Of Physiology*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-20, ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.4077/CJP.2016.BAE412>.

CHEN, Ziyang *et al.* Mast cells in the paraventricular nucleus participate in visceral hypersensitivity induced by neonatal maternal separation. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 402, p. 113113, mar. 2021. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113113>.

CHUNG, E.K.y. et al. Visceral hyperalgesia induced by neonatal maternal separation is associated with nerve growth factor–mediated central neuronal plasticity in rat spinal cord. *Neuroscience*, [S.L.], v. 149, n. 3, p. 685-695, nov. 2007. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.07.055>.

CHUNG, Elaine K.y. et al. Neonatal Maternal Separation Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase Receptor B Expression in the Descending Pain Modulatory System. *Neurosignals*, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 213-221, 2009. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000224631>.

COLLINS, James M. *et al.* Supplementation with milk fat globule membrane from early life reduces maternal separation-induced visceral pain independent of enteric nervous system or intestinal permeability changes in the rat. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 210, p. 109026, jun. 2022. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109026>.

D'AMATO, Francesca R et al. Effects of postnatal manipulation on nociception and morphine sensitivity in adult mice. *Developmental Brain Research*, [S.L.], v. 117, n. 1, p. 15-20, out. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00090-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00090-5).

DAVIS, Seth M. *et al.* Maternal separation with neonatal pain influences later-life fear conditioning and somatosensation in male and female rats. **Stress**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 504-513, 12 out. 2020. Informa UK Limited.

DICKINSON, Amy L *et al.* Influence of early neonatal experience on nociceptive responses and analgesic effects in rats. **Laboratory Animals**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 11-16, jan. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1258/la.2007.007078>.

DU, Wan-Jie *et al.* Neonatal Maternal Deprivation Followed by Adult Stress Enhances Adrenergic Signaling to Advance Visceral Hypersensitivity. **Neuroscience Bulletin**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 4-14, 17 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-018-0318-3>.

DU, Wan-Jie *et al.* Neonatal Maternal Deprivation Followed by Adult Stress Enhances Adrenergic Signaling to Advance Visceral Hypersensitivity. **Neuroscience Bulletin**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 4-14, 17 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-018-0318-3>.

ELLER, Olivia C. *et al.* An Omega-3-rich Anti-inflammatory Diet Improved Widespread Allodynia and Worsened Metabolic Outcomes in Adult Mice Exposed to Neonatal Maternal Separation. **Neuroscience**, [S.L.], v. 468, p. 53-67, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.06.001>.

GENTY, Julien *et al.* Maternal separation stress leads to resilience against neuropathic pain in adulthood. **Neurobiology Of Stress**, [S.L.], v. 8, p. 21-32, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.11.002>.

HU, Shufen *et al.* Adult Stress Promotes Purinergic Signaling to Induce Visceral Pain in Rats with Neonatal Maternal Deprivation. **Neuroscience Bulletin**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 1271-1280, 9 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-020-00575-7>.

HU, Shufen *et al.* Neonatal maternal deprivation sensitizes voltage-gated sodium channel currents in colon-specific dorsal root ganglion neurons in rats. **American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology**, [S.L.], v. 304, n. 4, p. 311-321, 15 fev. 2013. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2012>.

HU, Shufen *et al.* Adult Stress Promotes Purinergic Signaling to Induce Visceral Pain in Rats with Neonatal Maternal Deprivation. **Neuroscience Bulletin**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 1271-1280, 9 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-020-00575-7>.

HUANG, Si-Ting *et al.* BNSTAVGABA-PVNCRF Circuit Regulates Visceral Hypersensitivity Induced by Maternal Separation in Vgat-Cre Mice. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-20, 19 mar. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.615202>.

Ji, Ning-Ning *et al.* Enriched environment alleviates adolescent visceral pain, anxiety- and depression-like behaviors induced by neonatal maternal separation. **Translational Pediatrics**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1398-1407, ago. 2022. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/tp-22-410>.

Ji, Ning-Ning *et al.* Sex-dependent effects of postweaning exposure to an enriched environment on visceral pain and anxiety- and depression-like behaviors induced by neonatal maternal separation. **Translational Pediatrics**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 1570-1576, set. 2022. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/tp-22-476>.

JUIF, Pierre-Eric *et al.* Peripheral and central alterations affecting spinal nociceptive processing and pain at adulthood in rats exposed to neonatal maternal deprivation. *European Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-20, jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.13294>.

KALINICHEV, Mikhail *et al.* Repeated neonatal maternal separation alters morphine-induced antinociception in male rats. *Brain Research Bulletin*, [S.L.], v. 54, n. 6, p. 649-654, abr. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00485-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00485-3).

LI, Yong-Chang *et al.* Upregulation of Spinal ASIC1 and NKCC1 Expression Contributes to Chronic Visceral Pain in Rats. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1-20, 11 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2020.611179>.

LORIGOOINI, Zahra *et al.* Trigonelline through the Attenuation of Oxidative Stress Exerts Antidepressant- and Anxiolytic-Like Effects in a Mouse Model of Maternal Separation Stress. **Pharmacology**, [S.L.], v. 105, n. 5-6, p. 289-299, 18 out. 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000503728>.

MALLARET, Geoffroy *et al.* Involvement of toll-like receptor 5 on mouse model of colonic hypersensitivity induced by neonatal maternal separation. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 28, n. 29, p. 3903-3916, 7 ago. 2022. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i29.3903>.

MEDEIROS, Cynthia B de *et al.* Artificial Rearing of Rat Pups Reveals the Beneficial Effects of Mother Care on Neonatal Inflammation and Adult Sensitivity to Pain. *Pediatric Research*, [S.L.], v. 66, n. 3, p. 272-277, set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181b1be06>.

MELCHIOR, Meggane *et al.* Pharmacological rescue of nociceptive hypersensitivity and oxytocin analgesia impairment in a rat model of neonatal maternal separation. *Pain*, [S.L.], v. 159, n. 12, p. 2630-2640, 28 ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001375>.

MIKHAILENKO *et al.* Long-term changes in adaptive behavior of rats after neonatal inflammatory pain. *Zh Evol Biokhim Fiziol, Rússia*, v. 5, n. 8, p. 1-20, mar. 2015.

MIZOGUCHI, Hiroyuki *et al.* Maternal separation as a risk factor for aggravation of neuropathic pain in later life in mice. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 359, n. 8, p. 942-949, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.015>.

MOONEY-LEBER, Sean M. *et al.* Repetitive neonatal pain and reduced maternal care alter brain neurochemistry. *Developmental Psychobiology*, [S.L.], v. 60, n. 8, p. 963-974, 4 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.21777>.

- NAKAMOTO, Kazuo et al. Astrocyte Activation in Locus Coeruleus Is Involved in Neuropathic Pain Exacerbation Mediated by Maternal Separation and Social Isolation Stress. *Frontiers In Pharmacology*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-20, 28 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00401>.
- O'SULLIVAN, Grace et al. Maternal presence or absence alters nociceptive responding and cortical anandamide levels in juvenile female rats. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 392, p. 112712-112725, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112712>.
- PANIAGUA, Nancy et al. Maternal separation affects the electrophysiological properties of A δ -fibres and nociceptive behaviours in male and female mice. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 538-546, 23 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jdn.10049>
- PARK, Evelyn S. *et al.* Lactobacillus reuteri effects on maternal separation stress in newborn mice. *Pediatric Research*, [S.L.], v. 90, n. 5, p. 980-988, 2 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01374-0>.
- PIERCE, Angela N. *et al.* Voluntary wheel running attenuates urinary bladder hypersensitivity and dysfunction following neonatal maternal separation in female mice. *Neurourology And Urodynamics*, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 1623-1632, 21 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/nuu.23530>.
- SALBERG, Sabrina et al. Utilization of a rodent model to examine the neurological effects of early life adversity on adolescent pain sensitivity. *Developmental Psychobiology*, [S.L.], v. 62, n. 3, p. 386-399, abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.21922>.
- SCHWETZ, Ines et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology*, [S.L.], v. 289, n. 4, p. 704-712, out. 2005. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00498.2004>.
- STEPHAN, Michael et al. Postnatally induced differences in adult pain sensitivity depend on genetics, gender and specific experiences: reversal of maternal deprivation effects by additional postnatal tactile stimulation or chronic imipramine treatment. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 133, n. 2, p. 149-158, jul. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00468-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00468-5).
- STRÖHER, Roberta et al. Maternal deprivation alters nociceptive response in a gender-dependent manner in rats. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, [S.L.], v. 76, n. 1, p. 25-33, 7 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.05.001>.
- TANG, Ying *et al.* Spinal P2X4 Receptors Involved in Visceral Hypersensitivity of Neonatal Maternal Separation Rats. *Purinergic Signalling*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-15, 1 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11302-022-09868-0>.

THEOFANOUS, Stavroula A. et al. Ephrin-B2 signaling in the spinal cord as a player in post-inflammatory and stress-induced visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterology & Motility*, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 1-20, 31 jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13782>.

UHELSKI, Megan L. et al. Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 212, n. 2, p. 208-212, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.055>.

VILELA, Fabiana C. et al. Maternal separation increases pain sensitivity by reducing the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and noradrenergic neurons in locus coeruleus. *Neuroscience Letters*, [S.L.], v. 748, p. 135734-135750, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135734>.

VILELA, Fabiana C. *et al.* Maternal separation increases pain sensitivity by reducing the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and noradrenergic neurons in locus coeruleus. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 748, p. 135734, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135734>.

VILELA, Fabiana Cardoso et al. Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 8-14, 25 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.07.003>.

WALKER, Claire-Dominique et al. Repeated neonatal pain influences maternal behavior, but not stress responsiveness in rat offspring. *Developmental Brain Research*, [S.L.], v. 140, n. 2, p. 253-261, fev. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-3806\(02\)00611-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-3806(02)00611-9).

YASUDA, M. et al. Maternal Separation Induces Orofacial Mechanical Allodynia in Adulthood. *Journal Of Dental Research*, [S.L.], v. 95, n. 10, p. 1191-1197, 30 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034516661159>.

ZHANG, Ping-An et al. Sensitization of P2X3 receptors in insular cortex contributes to visceral pain of adult rats with neonatal maternal deprivation. *Molecular Pain*, [S.L.], v. 14, p. 174480691876473, jan. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1744806918764731>.

ZHANG, X.-J. *et al.* Activation of Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase is Associated with Colorectal Distension-Induced Spinal and Supraspinal Neuronal Response and Neonatal Maternal Separation-Induced Visceral Hyperalgesia in Rats. **Journal Of Molecular Neuroscience**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 274-287, 23 jul. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-008-9134-y>.