

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

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
– Universidade Federal do Ceará
pedroisacfontenele@gmail.com

Felipe Dantas Silveira

Programa de Pós-graduação em Odontologia –
Universidade Federal do Ceará
felipedsilveira@gmail.com

Mirna Marques Bezerra

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
– Universidade Federal do Ceará
mirna@ufc.br

Helliada Vasconcelos Chaves

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
– Universidade Federal do Ceará
helliadachaves@ufc.br

RESUMO

A separação materna (SM) 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, os 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: Algas. Separação Materna. Dor Aguda. Dor Crônica. Dor Orofacial.

ASSOCIATION BETWEEN NEONATAL MATERNAL SEPARATION STRESS AND THE DEVELOPMENT OF PAINS IN PRECLINICAL TRIALS: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Maternal separation 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.

Key words: Pain. Maternal Separation. Acute pain. Chronic pain. Orofacial Pain.

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 exacerbasse 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 SM 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

A pesquisa 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): SM.
- 3. Comparison (C): Sem SM.
- 4. Outcome (O): Dor.

2.1 Estratégia de busca da literatura

Realizou-se uma busca integrativa da literatura, revisada entre janeiro e fevereiro de 2022, nas bases de dados PubMed, Web Of Science, Embase, Scopus e Lilacs. A busca foi atualizada em duas ocasiões posteriores, em janeiro de 2023 e em abril de 2024, não sendo encontrado nenhum outro estudo que estivesse adequado aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. 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.

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"))

Fonte: Autores

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

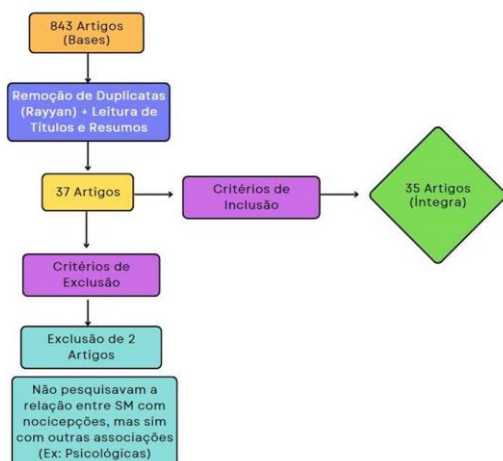
Foram coletados dados que incluíram autor, ano de publicação, tipo de estudo, tipo de animal analisado, idade dos animais, tipos de dor, localizações da dor, controles e grupos experimentais, parâmetros de avaliação da dor, tempo de avaliação da dor, tempo de SM e conclusões dos estudos.

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, quanto aos parâmetros avaliados e seus desfechos.

Figura 1 – Fluxograma de identificação dos estudos elegíveis.



Fonte: Autores

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 Supraespinhal 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 Separação Materna

Com relação ao tempo de SM, a maioria dos estudos, 17,14% (06/35) utilizaram SM 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 SM, 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-natais 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% analisado.
(02/35) não mencionaram o tempo de SM

Quadro 2 – Parâmetros de avaliação e desfechos dos artigos revisados.

Citação	Parâmetros de avaliação	Desfechos
Blass, et al. 1995	Comportamento nociceptivo; Avaliação de efeito de tratamento opi-oide (Naltrexona); Análise estatística.	SM não foi mediada por receptores opióides MU ou kappa.
D'Amato, et al., 1999	Comportamento nociceptivo; Tratamento com morfina; Análise estatística.	SM não apresentou ação sobre receptores opióides
Kalinichev, et al., 2001	Comportamento nociceptivo; Tratamento antinociceptivo com Morfina e avaliação; Análise estatística.	SM neonatal repetida pode alterar sistemas opióides endógenos.
Stephan, et al., 2002	Comportamento nociceptivo; Exposição a Lipopolissacarídeos (LPS); Estimulação Tátil Adicional; Efeitos do Tratamento Crônico com Imipramina; Análise estatística.	SM neonatal pode favorecer dor na idade adulta.
Walker, et al., 2003	Comportamento nociceptivo; Testes de estresses; Avaliação de comportamento materno, após os filhotes serem devolvidos às mães.	SM pode alterar a fisiologia de dor de filhotes de ratos.
Schwetz, et al., 2005	Comportamento nociceptivo; Estresse WA; Experiências com antagonistas de CRF-R; Tratamento com fármaco CP-154.526 (Pfizer); Análise estatística.	SM neonatal leva a dor na fase adulta por estresse agudo do sistema central CRF/CRF 1 R.
Chung, et al., 2007	Comportamento nociceptivo; Western-Blot; Imunohistoquímica; Análise estatística.	Modulações da sinalização de NGF e a hiperalgesia visceral induzida por SM estão associados.
Zhang, et al., 2008	Comportamento nociceptivo; Western-Blot; Imunohistoquímica; Análise estatística.	Associação positiva entre a atividade elevada de ERK e a sensibilidade neuronal suprarregulada em ratos SM.
De Medeiros, et al., 2009	Comportamento nociceptivo; Determinação da sensibilidade térmica com teste de Hargreaves; Análise estatística.	SM neonatal amplifica a nocicepção na fase adulta.
Dickinson, et al., 2009	Testes de Hargreaves e Labirinto em Cruz Elevado; Analgesia; Análise estatística.	SM leva a alterações na nocicepção térmica e na sensibilidade à buprenorfina e à morfina.
Chung, et al., 2009	Comportamento nociceptivo; Imunohistoquímica; Medição de Densitometria; Análise estatística.	SM modifica BDNF e TrkB no circuito amígdala-RVM e resposta neuronal a CRD.
Uhelski, Fuchs; 2010	Comportamento nociceptivo; Análise estatística;	SM pode estar relacionada à nocicepção periférica em adolescentes ou adultos.
Hu, et al., 2012	Comportamento nociceptivo; 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; PCR em tempo real para Na V 1,8 mRNA; Análise estatística.	SM aumentou significativamente a resposta visceromotora à nocicepção.

Burke, et al., 2013	Comportamento nociceptivo; PT-PCR; Análise estatística.	SM induz efeitos sexualmente dimórficos no comportamento nociceptivo.
Mikhailenko, et al., 2015	Comportamento nociceptivo; Teste do Labirinto em Cruz Elevado (Ansiedade); Teste de Natação Forçada (Depressão); Capacidade de Aprendizagem Espacial em Labirinto Aquático; Análise estatística.	SM provoca em ratos adolescentes um aumento a longo prazo de dor tônica induzida por formalina.
Butkevich, et al., 2016	Comportamento nociceptivo; Comportamentos maternos; Análise estatística.	SM, neonatal, aumenta a sensibilidade à dor inflamatória periférica durante a adolescência.
Juif, et al., 2016	Comportamento nociceptivo; Registros e análises eletrofisiológicas; Análises de patch-clamp; Imunofluorescência; Análise histológica; PCR; Análise Estatística.	SM pode levar a alterações na função das vias nociceptivas.
Barr, Butkevich, Mikhailenko; 2016	Comportamento nociceptivo; Imunohistoquímica; Análise histológica; Contagem de células serotoninérgicas; Análise estatística.	SM reduz células 5-HT imunorreativas no gânglio da raiz dorsal.
Yasuda, et al., 2016	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; Análise estatística.	SM resultou em hipersensibilidade mecânica orofacial na idade adulta.
Nakamoto, et al., 2017	Comportamento nociceptivo; Teste do labirinto em cruz elevado; Ligadura parcial do nervo ciático; Imunofluorescência; Avaliação de astrócitos cultivados; Avaliação de estimulação de lipopolissacarídeos de astrócitos; Avaliação de astrócitos pós microinjeção de sobrenadante; Análise estatística.	Astrócitos relacionados à SM são ativados de forma dependente do sexo no Córtex Lateral (CL).
Amini-Khoei H, et al., 2017	Comportamento nociceptivo; Investigação do papel dos sistemas Otrérgico e Opioidérgico na modulação da nocicepção em estado de MS; Avaliação de Estresse de Contenção; Análise estatística.	SM induziu respostas nociceptivas anormais, mediadas por sistemas opioideérgicos e OTérgicos.
Vilela, et al., 2017	Comportamento nociceptivo; Peso dos animais; Avaliação do comportamento materno; Análise estatística.	SM aumentou a sensibilidade à dor na prole adulta.
Mooney-Leber, et al., 2018	Observação de cuidados maternos (Em filhotes envolvidos em bolas de chá); Coleta de tecidos com Imagiologia por espectroscopia de ressonância magnética (MRS); Análise estatística.	SM aumentou níveis de cortisol e alterou níveis de glutamato no córtex frontal e hipocampo.
Melchior, et al., 2018	Comportamento nociceptivo; Estresse de natação forçada; Dor inflamatória e influência de Carragenina; Análise de neurônios da medula espinhal in vivo; Análise de PCR da medula espinhal; Tratamento farmacológico neonatal de resgate; Análise estatística.	SM induziu hipersensibilidade basal à dor e disfunção dos receptores de Ocitocina.
Zhang, et al., 2018	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; Análise estatística.	A sinalização purinérgica no Córtex Insular Direito pode levar a dor visceral, sob SM.
Mizoguchi, et al., 2018	Comportamento nociceptivo (Von Frey); Teste de Preferência de Sacarose; Teste de Interação Social; Teste de Natação Forçada; Teste do Labirinto em Cruz Cruzado; Imunohistoquímica; Análise estatística.	SM está associada à dor.
Ströher, et al., 2019	Comportamento Nociceptivo; Comportamento Semelhante à Ansiedade; Comportamento Exploratório e Medidas Gerais de Atividade; Reflexos Neuromotores; Análise Estatística	SM antecipa o amadurecimento das vias nociceptivas inibitórias.

Burenkova, et al., 2019	Comportamento Nociceptivo; Administração de Valproato de Sódio e avaliação de estresse precoce através do envolvimento de mecanismos epigenéticos.	SM neonatal reduz cuidados maternos e propicia dor na fase adulta, que pode ser tratada.
Du, et al., 2019	Comportamento nociceptivo à CRD; Administração de Drogas (Butoxamina, Propranolol, 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; Análise estatística.	SM está associada à dor visceral.
Hu, et al., 2020	Comportamento nociceptivo (Após distensão colorretal e protocolo AMS); Avaliação de tratamento com Butoxamina (BUTO); Western Blotting; PCR em tempo real; Imunofluorescência; Análise estatística.	SM potencializa hiperalgesia visceral.
O'Sullivan, et al., 2020	Comportamento nociceptivo; Quantificação dos níveis de endocanabinóides no PFC usando LC-MS/MS; Expressão de enzimas e receptores catabólicos relacionados a endocanabinóides no PFC; Análise estatística.	SM altera fisiologia cerebral e amplifica sensibilidade nociceptiva na fase adulta.
Borzadaran, et al., 2020	Comportamento nociceptivo; Análise estatística.	SM leva à hiperalgesia térmica, além de induzir dor.
Paniagua, et al., 2020	Comportamento nociceptivo e peso corporal; Registros eletrofisiológicos, utilizando o preparo pele-nervo safeno in vitro em machos; Análise estatística.	Apenas um maior intervalo de tempo de SM induz alterações nociceptivas na fase adulta.
Chang Li, et al., 2021	Comportamento Nociceptivo, Análise eletrofisiológica, Western Blotting, Imunofluorescência, PCR quantitativo em tempo real, Administração de drogas, Análise de dados.	SM aumenta sensibilização visceral e nocicepção em animais com Síndrome do Intestino Irritável (SII).
Vilela, et al., 2021	Comportamento nociceptivo; Tratamento com fluoxetina ou desipramina, sob veículo salina, aplicado com injeção intratecal; Imunohistoquímica; Análise estatística.	SM aumenta a sensibilidade à dor no locus coeruleus.

Fonte: Autores

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, consequentemente, 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. Auroaptene 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>.

Jl, 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>.

Jl, 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 Aδ-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/nau.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/s01653806\(02\)00611-9](http://dx.doi.org/10.1016/s01653806(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>.

Pedro Isac Fontenele Saldanha

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Especialista em Epidemiologia e Gestão Estratégica em Saúde Pública e Coletiva pela Faculdade Prominas de Montes Claros (Prominas). Mestrando em Ciências da Saúde (UFC). Pós-graduando em Cirurgia Oral Menor pelo Instituto Premium de Odontologia (IPO) [Currículo do Sistema de Currículos Lattes \(Pedro Isac Fontenele Saldanha\) \(cnpq.br\)](#)

Felipe Dantas Silveira

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestre em Ciências da Saúde (UFC). Especialista em Prótese Dentária pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). Doutorando em Clínica Odontológica (UFC). [Currículo do Sistema de Currículos Lattes \(Felipe](#)

[Dantas Silveira\) \(cnpq.br\)](#)

Mirna Marques Bezerra

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestrado em Farmacologia (UFC). Doutorado em Farmacologia (UFC). Pós-doutorado (UFC). Pós-doutorado sênior (Harvard). Professora permanente do Mestrado em Ciências da Saúde (UFC Sobral); Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica (UFC); Programa de pós-graduação em Medicina Translacional (UFC). [Currículo do Sistema de Currículos Lattes \(Mirna Marques Bezerra\) \(cnpq.br\)](#)

Helliada Vasconcelos Chaves

Graduação em Odontologia (UFC). Mestrado em Farmacologia (UFC). Doutorado em Ciências Médicas (UFC). Pós-doutorado (University of Toronto). Professora permanente do Mestrado em Ciências da Saúde (UFC); Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO-UFC). [Currículo do Sistema de Currículos Lattes \(Helliada Vasconcelos Chaves\) \(cnpq.br\)](#)
