
Dor em crianças
Dr. Gareth Hathway *

Tradução de Renata Cristina Mendes Ferreira e Andreza Urba de Quadros *****

Observação para os leitores: este texto foi originalmente escrito em inglês, pelo Dr. Gareth Hathway e traduzido pela equipe do DOL. Embora com adaptações à língua portuguesa (como parte do processo), a tradução foi feita da maneira mais fidedigna possível ao texto original, o que pode gerar em nossos leitores assíduos alguma estranheza em relação ao estilo e tamanho do texto. Pedimos sua compreensão e desde já podemos dizer que valerá a leitura!

A dor em recém-nascidos e crianças é diferente do que é observado em adultos. Um dos muitos desafios associados ao diagnóstico e tratamento da dor no início da vida é que recém-nascidos não se comunicam verbalmente e, portanto, são incapazes de comunicar a sua dor de forma eficaz aos seus cuidadores. Além disso, nesse período são observados limiares mecânico e térmico reduzidos e, muitas vezes, reações comportamentais inadequadas à dor. Essas diferentes reações comportamentais são resultado tanto do aumento da excitabilidade, como da redução da inibição neuronal no corno dorsal da medula espinal, causadas pela imaturidade do sistema nervoso na criança. Essa imaturidade pode ser caracterizada por diferentes expressões dos principais neurotransmissores e neuromoduladores nos circuitos espinais da dor, bem como pela diminuição da entrada inibitória de centros do tronco cerebral para estes circuitos; e ainda, por uma relação imatura entre as células neuronais e não neuronais que respondem à dor. A forma pela qual processamos a dor quando adultos é moldada por nossas experiências no início da vida, e a dor causada no início da vida pode alterar significativamente o processamento somatossensorial na idade adulta. Diante disso, nosso editorial deste mês busca esclarecer as diferenças e mecanismos relacionados ao diferente processamento da dor durante a infância.

As respostas neonatais ao ambiente são diferentes dos adultos, e isto é particularmente verdadeiro quando se trata do processamento e interpretação de informações somatossensoriais. Crianças reagem a estímulos dolorosos de uma maneira exagerada. A magnitude de um impulso para que seja interpretado como doloroso é significativamente menor do que ocorre em adultos; e a reação comportamental a estes estímulos, é maior, descoordenada e, muitas vezes, inadequada (Fitzgerald, 2005). A dor é uma informação processada por uma complexa rede de células neuronais e não neuronais dentro dos sistemas nervosos central e periférico, e que reagem a estímulos externos e internos, alertando o sistema somatossensorial sobre danos teciduais reais ou potenciais. Este sistema neuronal, normalmente bem desenvolvido em adultos, ainda não está completamente formado na criança, deixando-o vulnerável à adaptações resultantes de lesão, fármacos ou doenças (Fitzgerald, 2005).

Sistema Nervoso Periférico

Antes de discutir a respeito do desenvolvimento das vias de transmissão da dor no sistema nervoso periférico em crianças, é importante lembrar a anatomia da condução da dor. Os estímulos do ambiente ao nosso redor são reconhecidos por neurônios sensoriais primários, especializados em detectar tanto estímulos inócuos como nocivos. Os neurônios aferentes primários, cujas terminações nervosas estão próximas à pele, têm seu corpo celular no gânglio da raiz dorsal (GRD), onde se encontram diversos corpos celulares

neurônios e células de suporte em uma cadeia paravertebral (paralela à coluna vertebral). A partir daí, o neurônio aferente primário segue para o corno dorsal da medula espinal (CD), onde faz conexão com neurônios de segunda ordem e, a partir daí, ascende à estruturas supra espinais onde a informação dolorosa é processada. Existem basicamente 2 tipos de fibras sensoriais primárias: A e C. Fibras A podem ser sub-divididas em A α , A β ou A δ . As fibras A β são de grande diâmetro, densamente mielinizadas e responsáveis pela transmissão de informações táteis não-nocivas ao CD. Já as fibras A δ têm um diâmetro menor e são mais finas do que as fibras A β , o que se observa na diminuição da velocidade de condução do potencial de ação. Estas fibras transmitem tanto informações inócuas como nocivas, podendo, portanto, ser classificadas como nociceptores. Fibras C são células de alto limiar de ativação e velocidade de condução lenta, de pequeno diâmetro, uma vez que são amielínicas. São os verdadeiros nociceptores, células especializadas em detectar estímulos nocivos, embora alguns autores as responsabilizem também por sensações não-nociceptivas como a coceira. Podem ainda ser sub-divididas em peptidérgicas e não-peptidérgicas, com base na expressão de neurotransmissores como a substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).

Em ratos, os terminais das fibras C se inserem no CD pouco antes do nascimento, e se organizam em um padrão preciso e somatotópico nas lâminas I e II. Os terminais não-peptidérgicos podem ser identificados ainda antes do nascimento, e sua densidade aumenta ao longo dos primeiros 10 dias pós-natais, enquanto que as fibras peptidérgicas surgem no CD apenas mais tarde (Braz et al., 2005). Apesar de imaturas, as fibras C são funcionais ao nascimento, liberando inclusive neurotransmissores, embora as implicações funcionais de sua ativação sejam diferentes durante esse período. A liberação de neurotransmissores e a consequente capacidade desses neurônios em evocar alterações na excitabilidade no CD, são fracos, e não amadurecem até o final da segunda semana pós-natal. Isto contrasta com a capacidade das fibras A de evocarem robustos potenciais de ação no CD quando estimuladas pré-natalmente (Fitzgerald e Jennings, 1999; Baccei et al., 2003). Embora funcionalmente maduro, o padrão das terminações das fibras A β no CD é muito diferente no período pós-natal precoce. No adulto essas fibras terminam na lâmina V, enquanto que no início da vida (durante as três primeiras semanas pós-natais) eles compartilham a inserção na medula com as fibras C, no CD superficial (lâminas I-II) (Fitzgerald et al., 1994). Essa localização superficial tem particular relevância no início da vida, pois fibras de baixo limiar de ativação (A β) são capazes de acessar fibras C e traduzir um estímulo não nocivo como nocivo. A extensão e o significado desse mecanismo, no entanto, é ainda foco de debate (Woodbury e Koerber, 2003), ainda que saibamos que a estimulação de fibras A β em animais com 3 dias de vida aumenta c-fos (um indicativo de atividade neuronal) nas lâminas I e II, o que não acontece em animais com 21 dias (Jennings e Fitzgerald, 1996). É possível que esta atividade de fibras A β em lâminas superficiais no início da vida possa sensibilizar neurônios do CD a uma estimulação subsequente (Jennings e Fitzgerald, 1998).

Corno Dorsal da Medula Espinal

Quanto comparados a indivíduos maduros, tanto animais como humanos jovens apresentam comportamentos reflexos mais intensos. Mais do que diferenças na inervação periférica no início da vida, existem também diferenças nas propriedades intrínsecas do CD nesse período, em relação à vida adulta. A principal característica desta fase é a falta de neurotransmissão inibitória, resultando no aumento da excitabilidade neuronal e em alterações sutis na expressão de receptores para neurotransmissores excitatórios (Fitzgerald, 2005).

GABA e glicina são os principais neurotransmissores inibitórios no CD, liberados a partir de inter-neurônios e de projeções que descem do tronco cerebral (Kato et

al., 2006). Nas lâminas superficiais, a maior expressão no número de neurônios GABAérgicos ocorre nas duas primeiras semanas pós-natais (Dougherty et al., 2009; Ma et al., 1992; Schaffner et al., 1993). Neurônios glicinérgicos são um subconjunto de neurônios GABAérgicos (Todd e Sullivan, 1990), com os dois neurotransmissores armazenados e liberados a partir das mesmas vesículas sinápticas (Jonas et al., 1998). Embora mini-IPSCs (inhibitory post synaptic current – correntes pós sinápticas inibitórias) glicinérgicas estejam ausentes no CD até a segunda semana pós-natal, podem haver respostas robustas à glicina administrada exogenamente, indicando que, embora receptores funcionais possam estar presentes, neurônios glicinérgicos estão ausentes até este ponto de desenvolvimento (Baccei e Fitzgerald, 2004). A partir do 8o dia pós natal, tanto correntes gabaérgicas como glicinérgicas podem ser detectadas na lâmina I-II, mas a partir do 21o dia, passam a existir receptores glicinérgicos puros na lâmina I e potenciais GABAérgicos também na lâmina II (Baccei e Fitzgerald, 2004; Koch et al., 2012).

Esta reorganização da sinalização inibitória no CD leva a um aumento líquido da excitabilidade neuronal, e pode ser visualizada em algumas características comportamentais da infância, como a apresentação de reflexos descoordenados e prolongados, que podem continuar mesmo depois de cessado o estímulo (Ekholm, 1967; Fitzgerald et al., 1988); a redução dos limiares de ativação neuronal perante estímulos mecânicos e térmicos (Fitzgerald, 2005), além do aumento no campo receptivo (Holmberg e Schouenborg 1996a, b).

Controle descendente da excitabilidade da medula espinal

Núcleos do tronco cerebral de ratos se diferenciam entre o 11º e 16º dia de vida intrauterina, e tornam-se identificáveis a partir do 18º dia (Altman e Bayer, 1984). Os axônios provenientes destas estruturas projetam-se para a medula espinhal bem antes do nascimento (Cabana e Martin, 1984; Leong, 1983; Fitzgerald, 1987), embora o exato momento em que eles estabelecem contato sináptico com as células alvo no CD seja atualmente desconhecido.

Por algum tempo pensou-se que estruturas supra espinais desempenhavam muito pouco ou nenhum papel no controle da excitabilidade da medula no início da vida (Fitzgerald e Koltzenburg, 1986; van Praag e Frenk, 1991). Neurônios do funículo dorsolateral (FDL), o trato espinal pelo qual passam axônios descendentes inibitórios a partir do tronco cerebral, não são capazes de inibir a excitabilidade do CD - resultante da estimulação de fibras C - antes do 14o dia de vida (Fitzgerald e Koltzenburg, 1986), mas ao fim da 3a semana pós-natal, respostas semelhantes aos adultos podem ser observadas. Pelo FDL passam axônios que provêm dos núcleos da medula rostroventromedial (MRV), à qual chegam densas projeções da substância cinzenta periaquedutal (PAG). Semelhante ao efeito da estimulação do FDL no início da vida, a estimulação eléctrica da PAG é incapaz de inibir os disparos das células no corno dorsal em resposta à ativação das fibras A δ e C no período pós-natal precoce (antes do 21o dia de vida) (van Praag e Frenk, 1991). Fibras descendentes que se projetam da MRV são conhecidas por controlar eficazmente e bi-direcionalmente a excitabilidade da medula espinal (Zhuo e Gebhart 1997, 2002). Nosso grupo de pesquisa (Dr. Gareth Hathway) mostrou que o estímulo elétrico da MRV antes do 21o dia de vida é incapaz de inibir a excitabilidade reflexa da medula, pelo contrário, aumenta a intensidade dos reflexos e reduz o limiar mecânico dos animais (Hathway et al., 2009a), reforçando a hipótese de que há, de fato, uma falha na via descendente inibitória. Por conseguinte, a MRV contribui para o aumento da excitabilidade neuronal em circuitos de dor no CD no período neonatal e desempenha um papel importante nas respostas subseqüentes à estimulação nociva na vida adulta.

O amadurecimento dos sistemas de controle descendente da dor é dependente da ação dos peptídeos opioides endógenos, durante um período crítico: na 4a

semana pós-natal (Hathway et al., 2012). Intervenções farmacológicas que influenciam os sistemas opioidérgicos no SNC antes desta época de desenvolvimento podem afetar significativamente o perfil de maturação dos sistemas de controle descendente da dor (Hathway et al., 2012). A relevância destes sites para o processamento da dor em adultos é considerável, tanto em termos de funcionamento normal como patológico. No entanto, nosso grupo mostrou recentemente que embora o controle inibitório da MRV sobre a excitabilidade no CD não seja observado no início da vida, as características dos neurônios da MRV são as mesmas, tanto em animais jovens como adultos (Devonshire et al., 2015). A maneira pela qual a dor é processada e como ela afeta a atividade destes neurônios, no entanto, é bastante diferente entre diferentes momentos do desenvolvimento, sugerindo que a integração deste sistema depende da idade.

Dor de longo prazo no início da vida

Este artigo tem, até agora, discutido a nocicepção aguda no início da vida. No entanto, todos os mecanismos citados têm influência direta no processamento da dor crônica. A partir de agora, discutiremos resumidamente o que se sabe sobre o efeito de lesões teciduais no início da vida, sobre o desenvolvimento de dor crônica e sobre o processamento da informação nociva ao longo da vida.

Em unidades de terapia intensiva neonatal, em países desenvolvidos, existem procedimentos padrão de suporte perinatal contínuo a crianças nascidas prematuramente, mesmo com apenas 24 semanas. Esta política é justificada com o aumento da taxa de sobrevivência desses recém-nascidos (Dani et al., 2009). A prematuridade, em si, pode ter efeitos sobre o desenvolvimento cognitivo e comportamental (Bhutta et al., 2002; Marlow et al., 2005), mas além disso, as crianças submetidas a estes cuidados intensivos, acabam expostas a uma série de procedimentos dolorosos, como cirurgias, coletas de sangue, acesso venoso, e outros, que geralmente se prolongam por meses. Embora salvem a vida do bebê, estes procedimentos criam um ambiente sensorial adverso, especialmente durante uma fase em que o sistema nervoso neonatal está em desenvolvimento. Há evidências crescentes de que este contexto pode resultar, em longo prazo, em alterações no processamento sensorial durante a vida adulta (Johnson et al., 2009).

As crescentes evidências de que a exposição à dor na primeira infância leva à mudanças a longo prazo na sensibilidade à dor na vida adulta (Fitzgerald e Walker, 2009), levaram os pesquisadores à hipótese de que a experiência de terapia intensiva neonatal altera o desenvolvimento das vias de transmissão da dor. É plausível que pelo tempo que um bebê prematuro permanece sob cuidados intensivos, sua experiência altere o processamento de eventos nocivos.

Efeitos a longo prazo da dor inflamatória no início da vida

A dor associada à inflamação, seja como um resultado da administração de um agente flogogênico, como a carragenina, ou como o resultado de um trauma físico, como uma lesão cirúrgica, é provavelmente o tipo de dor clinicamente mais relevante no início da vida. A incisão plantar da pata traseira é um modelo bem estabelecido de dor pós-operatória, amplamente utilizado tanto em ratos adultos como neonatos (Brennan, 2005; Brennan et al., 1996; Brennan et al., 2005; Walker et al., 2009; Beggs et al., 2002). Este modelo apresenta a vantagem de ser aplicado de forma consistente e de uma maneira altamente reprodutível, afetando a mesma área da pata traseira, independentemente da idade, e, por conseguinte, o tamanho, do animal. Neste modelo, é realizada uma incisão cirúrgica através da pele e fásia plantar da pata traseira, juntamente com a elevação e incisão longitudinal do músculo plantar seguido de sutura, gerando hiperalgesia mecânica (Walker et al., 2009; Ririe et al., 2003). A duração desta hiperalgesia no recém-nascido é mais curta do que a observada no adulto, com a resolução da dor em 48-72 horas, enquanto

que o adulto permanece com comportamento nociceptivo para além de 7 dias (Walker et al., 2009). As razões para esta duração mais curta não são conhecidas, mas podem refletir aspectos dos processos de desenvolvimento que estão ocorrendo no SNC neonatal. Esta resposta hiperalgésica aguda à lesão, em recém-nascidos, não é específica para a ferida cirúrgica na pele. Respostas neonatais à formalina, um potente estímulo doloroso, são mais intensas e duram mais tempo em neonatos do que em adultos (Guy e Abbott, 1992; Teng e Abbott, 1998), com ratos jovens exibindo comportamentos de dor menos organizados e específicos do que os animais mais velhos. Isso, provavelmente, reflete a imaturidade do desenvolvimento das vias espinais de processamento da dor. A formalina, em adultos, provoca uma resposta comportamental bifásica, com a primeira fase sendo relativamente curta, refletindo a sensibilização periférica, e a segunda fase, mais longa, refletindo alterações no controle da excitabilidade da medula espinal e estruturas supraespinhais, fase esta ausente em ratos recém-nascidos (Guy e Abbott, 1992; Hathway et al., 2009a). O óleo de mostarda, um potente ativador de fibras C por meio dos receptores TRPA1 (Bandell et al., 2004), produz tanto hiperalgésia primária quanto secundária em recém-nascidos e adultos (Walker et al., 2007). Entretanto, em recém-nascidos, as respostas ao óleo de mostarda são menores quando comparados com ratos adultos (Walker et al., 2007; Jiang e Gebhart, 1998), refletindo uma imaturidade nas propriedades e conectividade sináptica das fibras C no interior do CD (Jennings e Fitzgerald, 1998).

Lesões neonatais causadas por diferentes estímulos têm sido experimental e clinicamente associadas a alterações na resposta à lesões futuras, e à transformação da informação sensorial a longo prazo. Uma inflamação grave, causada pela administração do adjuvante completo de Freund (CFA), no período neonatal, têm sido associada com o aumento das respostas a estímulos inflamatórios (formalina e capsaicina) na vida adulta (Hohmann et al., 2005; Ruda et al., 2000). A dor inflamatória neonatal causada pela carragenina também é capaz de alterar o processamento sensorial na vida adulta. Ren et al., 2004 demonstraram que a administração unilateral de carragenina na pata traseira entre o 3o e o 14o dias pós natais causa hipoalgésia em resposta a estímulos mecânicos e térmicos. No entanto, quando re-inflamado, com o mesmo estimulante na mesma pata, os animais exibiram um aumento da resposta de hiperalgésia quando comparados com os animais que tinham sido inicialmente desafiados com solução salina no período neonatal. Estes dados indicam um impacto segmentar da inflamação neonatal afetando o desenvolvimento de circuitos nociceptivos espinais. Além disso, Walker et al., 2009 têm mostrado que existe um período crítico no desenvolvimento da resposta hiperalgésica após lesão neonatal. Utilizando o modelo de incisão plantar da pata traseira, os autores demonstraram que a lesão em ratos entre o 3o e o 6o dias de vida foi suficiente para aumentar a resposta à uma nova lesão, duas semanas depois. Estes períodos críticos já foram observados também diante de estímulos inflamatórios e de outros procedimentos cirúrgicos (Ruda et al., 2000; Wang et al., 2004; Sternberg et al., 2005). Além disso, Walker et al., 2009b, por meio de um bloqueio do nervo ciático a longo prazo, demonstraram que a atividade do neurônio aferente primário é necessária para esses efeitos. A presença destes períodos críticos sugere que a lesão no início da vida, desencadeia formas específicas de plasticidade sináptica que são reguladas durante o desenvolvimento. A eficácia do bloqueio aferente primário em prevenir essas alterações plásticas indica que a atividade anormal ou alterada do neurônio primário inicia esses processos. Os mecanismos relacionados podem ser a inervação alterada do tecido alvo pela fibra aferente primária (Moss et al., 2005); ou ainda alterações na expressão de genes específicos que alteram as propriedades biofísicas da membrana aferente primária, como por exemplo, a inserção de um número aumentado de receptores TRPV1 (Ji et al., 2002). Além disso, deve-se lembrar que esses períodos críticos acontecem ao mesmo tempo em que processos normais e significativos de desenvolvimento estão ocorrendo no CD. Como um exemplo das consequências a longo prazo de uma lesão neonatal, Ririe e colaboradores

(Ririe et al., 2008) demonstraram que a incisão na pata traseira provoca uma alteração significativa no potencial de repouso da membrana dos neurônios sensoriais de grande diâmetro, que persiste para além do tempo do qual a sensibilidade comportamental é exibida. Esta mudança no potencial de repouso da membrana faz com que esses neurônios sejam mais excitáveis e, portanto, potencialmente mais capazes de contribuir para as alterações no CD. Mais recentemente, foi demonstrado por Beggs et al. (Beggs et al., 2012) que a lesão no início da vida "prepara" as células não neuronais, nomeadas micróglia. Elas são células chave do SNC, conhecidas por estarem envolvidas na gênese da dor crônica (Beggs e Salter, 2010; Tsuda et al., 2005; Ji e Suter, 2007). Previamente, mostramos que as respostas microgliais à dor diferem com a idade (Moss et al., 2007; Hathway et al., 2009b) e Beggs e colaboradores demonstraram que a incisão na pele neonatal aumenta a distribuição espacial da micróglia e altera a sua morfologia. Além disso, a inibição da micróglia com minociclina impede a sensibilização da via. Portanto, as alterações a longo prazo das vias de transmissão e processamento da dor no CD estão sujeitos à modificação por células não neuronais, e estas interações têm a capacidade de alterar o funcionamento sensorial durante toda a vida do animal. Além disso, o aumento da atividade do nociceptor é capaz de conduzir estas alterações. Um ciclo de feedback é, portanto, estabelecido, por meio do aumento dos inputs nociceptivos ao CD, através de alterações induzidas por nociceptores em células não-neuronais, que por sua vez podem alterar as propriedades aferentes sensoriais e respostas celulares intrínsecas no CD à subsequente estimulação com um aumento da excitabilidade.

Mais recentemente temos mostrado que a lesão incisional na primeira semana pós-natal leva a uma alteração significativa e sustentada na maturação da MRV (Walker et al., 2015). A dor crônica no início da vida leva a uma aceleração no surgimento do controle descendente inibitório. Estas mudanças significativas na maturação da MRV são dependentes dos inputs dos neurônios aferentes primários.

Dor neuropática no início da vida e suas consequências na nocicepção em longo prazo

Em adultos, a dor crônica neuropática é uma causa importante de incapacitação a longo prazo, muitas vezes difícil de diagnosticar e tratar, refratária a muitos analgésicos prescritos atualmente (Dworkin, 2002; Harden e Cohen, 2003). Em recém-nascidos e crianças, a dor neuropática é muito rara e é mais frequentemente diagnosticada em adolescentes (Chalkiadis, 2001). Como um exemplo, complicações obstétricas durante o parto podem resultar em avulsão do plexo braquial. Esta lesão em adultos é extremamente dolorosa (Berman et al., 1998; Parry, 1984). Em recém-nascidos, no entanto, muito raramente resulta em dor (Anand e Birch, 2002). A ausência de dor neuropática em crianças não apresenta um desafio clínico, uma vez que é desejável, mas a compreensão das bases neurobiológicas para este fenômeno é de extrema importância para o estudo e tratamento deste tipo de dor crônica em adultos. O primeiro estudo abrangente da dor neuropática no período neonatal veio de Howard et al., (Howard et al., 2005) que demonstrou que nem a ligação do nervo espinal (SNL) nem a lesão por constrição crônica (CCI), ambos amplamente utilizados como modelos experimentais de dor neuropática, foram capazes de evocar hipersensibilidade comportamental em ratos jovens. A dor neuropática não é reconhecida até que os animais estejam com pelo menos 33 dias de idade, fase em que eles estão na adolescência. Embora muito relevante, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos nesse fenômeno.

Desde o final da década de 90 é cada vez mais evidenciado que a dor crônica está parcialmente ligada a interações de neurônios com células não neuronais, como a glia. Experimentos feitos no laboratório da Professora Maria Fitzgerald, da University College London, na primeira década deste século, procurou explicar a ausência de dor

neuropática em recém-nascidos através da investigação do envolvimento de células não-neuronais e imunes na medula espinal em amadurecimento. Moss et al., (Moss et al., 2007) demonstrou que agonistas do receptor para glutamato NMDA ou LPS, poderiam ativar a micróglia residentes na medula espinal de ratos de 10 dias de idade, mesmo sem causar lesão tecidual. Além disso, a injeção intratecal de cultura e micróglia ativada por ATP (pró-inflamatória) na medula espinal deste grupo de ratos não provocou alodinia mecânica, classicamente observada em adultos. Assim, o estudo evidenciou diferenças substanciais na forma como os neurônios e a micróglia comunicam no corno dorsal neonatal. Um estudo adicional (Hathway et al., 2009b) procurou abordar qual(is) fator(es) foram necessários para a ativação da micróglia, no corno dorsal tanto adulto quanto neonatal. Este estudo encontrou que a estimulação elétrica das fibras aferentes primárias com intensidade suficiente para ativar as fibras C foi capaz de ativar a micróglia em adultos, na ausência de lesões nos neurônios sensoriais. O mesmo protocolo de estimulação foi aplicado a ratos com 10 dias de vida, mas falhou em evocar alterações no estado de ativação da micróglia. A ativação das fibras C em adultos foi acompanhada por aumentos de IL-6 e MCP-1 no CD após 3h, e MMP-3, CSF-1 e CD163 após 24 e 48 h da estimulação, enquanto que os níveis destas moléculas pró-inflamatórias não foram afetadas em recém-nascidos. Um outro estudo realizado por Costigan e colaboradores (Costigan et al., 2009) compararam padrões de expressão gênica no CD de ratos adultos e neonatos após SNI. Este estudo mostrou 148 genes diferencialmente regulados em ratos adultos, mas não em ratos jovens, conhecidos por estarem envolvidos na biologia microglial e de células T. Este artigo foi a primeira ilustração de um papel dos linfócitos T no processamento da dor e demonstrou claramente um aumento da infiltração de células hematopoiéticas no CD em adultos, mas mais uma vez não em recém-nascidos. Ambas as células, micróglia e T, são capazes de sintetizar e liberar interferon- γ na medula espinal de adulto, mas não no recém-nascido e este estudo mostrou que a alodinia mecânica pode somente ser produzida quando estas citocinas são expressas. Outros estudos mais recentes têm demonstrado que a micróglia no CD é primariamente capaz de sintetizar e liberar citocinas anti-inflamatórias na vida neonatal após lesão neuropática (McKelvey et al., 2015).

Estas interações entre as células neuronais e não neuronais não se restringem ao CD da medula espinal. Vega-Avelaira e colaboradores (Vega-Avelaira et al., 2009) mostraram que no GRD de ratos adultos, o modelo de SNI resultou em recrutamento de macrófagos em torno dos corpos celulares de neurônios das fibras do tipo A, mas não as fibras C. Isso não ocorreu em animais no período neonatal. No mesmo estudo, a análise mRNA a partir de GRD de ratos adultos e neonatais mostrou que 206 genes específicos estavam regulados em adultos e apenas 3 regulados especificamente em neonatos. Estes dados expandiram ainda mais a nossa compreensão da falta de dor neuropática em recém-nascidos e sugerem que ela acontece por uma interação entre os diferentes neurônios e células não neuronais.

Entretanto, apesar das evidências acima, distinções claras entre as respostas dos adultos e neonatos à lesão neuropática, não são tão simples como pode parecer. O trabalho de Vega-Avelaira (Vega-Avelaira et al., 2012) prorrogou o período de observação da lesão neuropática do momento pós-neonatal até a adolescência e o início da idade adulta (Howard et al., 2005). Este trabalho mostrou que a lesão do nervo por SNI, gerou uma resposta hipernociceptiva mecânica 2 vezes mais intensa nos animais operados com 21 dias de vida, em relação ao sham; quando observados animais de 28 dias, essa diferença caiu para 1,7. Os limiares térmicos, no entanto, permaneceram inalterados. Esta hiperalgesia reduzida é acompanhada por uma redução na ativação microglial e astrocitária entre 21 e 28 dias após a lesão. Estes dados sugerem, portanto, que a lesão neuropática neonatal é capaz de modular respostas neuroimunes primárias para que, quando a medula espinal atingir um estado de maturidade, o fenótipo neuropático seja desmascarado.

Considerações Finais

A dor é um fenômeno complexo. Isto é especialmente verdade no contexto clínico do início da vida, onde as complexidades da resposta sensorial e afetiva à estimulação nociceptiva são reforçadas pelo desenvolvimento incompleto e alta plasticidade que ocorrem nos sistemas nervosos periférico e central. Este editorial procurou discutir os dados da literatura publicados a respeito dos processos normais de desenvolvimento que ocorrem nos centros de processamento da dor durante o início da vida. Embora muito mais pesquisas sejam necessárias antes de se compreender adequadamente o desenvolvimento neurológico normal no corno dorsal e no cérebro durante o período pós-natal, está se tornando cada vez mais claro que a dor no início da vida pode alterar o processamento sensorial por um tempo considerável na vida do indivíduo afetado. Além disso, estas alterações não são restritas ao tecido lesionado, mas se estendem globalmente em todo o corpo.

Referências Bibliográficas

- Altman J, Bayer SA (1984) The development of the rat spinal cord. *Dev Anat Embryol Cell Biol* 85:1-164
- Anand P, Birch R (2002) Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain* 125 (Pt 1):113-122
- Baccei ML, Bardoni R, Fitzgerald M (2003) Development of nociceptive synaptic inputs to the neonatal rat dorsal horn: glutamate release by capsaicin and menthol. *J Physiol* 549 (Pt 1):231-242
- Baccei ML, Fitzgerald M (2004) Development of GABAergic and glycinergic transmission in the neonatal rat dorsal horn 5. *J Neurosci* 24 (20):4749-4757
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A (2004) Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41 (6):849-857
- Babaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7:309-338
- Bee LA, Dickenson AH (2008) Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain* 140 (1):209-223
- Beggs S, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M, Walker SM (2012) Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain* 135 (Pt 2):404-417. doi:awr288 [pii] 10.1093/brain/awr288
- Beggs S, Salter MW Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr Opin Neurobiol* 20 (4):474-480. doi:S0959-4388(10)00125-X [pii] 10.1016/j.conb.2010.08.005
- Beggs S, Torsney C, Drew LJ, Fitzgerald M (2002) The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. *Eur J Neurosci* 16 (7):1249-1258. doi:2185 [pii]
- Berman JS, Birch R, Anand P (1998) Pain following human brachial plexus injury with spinal cord root avulsion and the effect of surgery. *Pain* 75 (2-3):199-207
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJS (2002) Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 288 (6):728-737
- Braz JM, Nassar MA, Wood JN, Basbaum AI (2005) Parallel "pain" pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron* 47 (6):787-793

-
- Brennan TJ (2005) Incisional sensitivity and pain measurements: dissecting mechanisms for postoperative pain. *Anesthesiology* 103 (1):3-4. doi:00000542-200507000-00003 [pii]
 - Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF (1996) Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 64 (3):493-501. doi:0304-3959(95)01441-1 [pii]
 - Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM (2005) Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America* 23 (1):1-20. doi:S0889-8537(04)00123-3 [pii] 10.1016/j.atc.2004.11.009
 - Cabana T, Martin GF (1984) Developmental sequence in the origin of descending spinal pathways. Studies using retrograde transport techniques in the North American opossum (*Didelphis virginiana*). *Brain Res* 317 (2):247-263
 - Chalkiadis GA (2001) Management of chronic pain in children. *Med J Aust* 175 (9):476-479
 - Coggeshall RE, Jennings EA, Fitzgerald M (1996) Evidence that large myelinated primary afferent fibers make synaptic contacts in lamina II of neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res* 92 (1):81-90
 - Colburn RW, DeLeo JA, Rickman AJ, Yeager MP, Kwon P, Hickey WF (1997) Dissociation of microglial activation and neuropathic pain behaviors following peripheral nerve injury in the rat. *J Neuroimmunol* 79:163-175
 - Costigan M, Moss A, Latremoliere A, Johnston C, Verma-Gandhu M, Herbert TA, Barrett L, Brenner GJ, Vardeh D, Woolf CJ, Fitzgerald M (2009) T-Cell Infiltration and Signaling in the Adult Dorsal Spinal Cord Is a Major Contributor to Neuropathic Pain-Like Hypersensitivity. *J Neurosci* 29 (46):14415-14422. doi:10.1523/jneurosci.4569-09.2009
 - Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y (2005) BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438:1017-1021
 - Dani C, Poggi C, Romagnoli C, Bertini G (2009) Survival and major disability rate in infant born at 22-25 weeks of gestation. *Journal of Perinatal Medicine* 37 (6):599-608
 - Daniele CA, MacDermott AB (2009) Low-threshold primary afferent drive onto GABAergic interneurons in the superficial dorsal horn of the mouse. *J Neurosci* 29 (3):686-695. doi:10.1523/JNEUROSCI.5120-08.2009
 - Devonshire IM, Kwok CH, Suvik A, Haywood AR, Cooper AH, Hathway GJ (2015) A quantification of the relationship between neuronal responses in the rat rostral ventromedial medulla and noxious stimulation-evoked withdrawal reflexes. *Eur J Neurosci* 42 (1):1726-1737. doi:10.1111/ejn.12942
 - Dougherty KJ, Sawchuk MA, Hochman S (2009) Phenotypic diversity and expression of GABAergic inhibitory interneurons during postnatal development in lumbar spinal cord of glutamic acid decarboxylase 67-green fluorescent protein mice. *Neuroscience* 163 (3):909-919. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.06.055
 - Dworkin RH (2002) An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 18 (6):343-349
 - Ekholm J (1967) Postnatal changes in cutaneous reflexes and in the discharge pattern of cutaneous and articular sense organs. A morphological and physiological study in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl* 297:1-130.:1-130
 - Fields HL, Basbaum AI (1978) Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 40:217-248
 - Fields HL, Heinricher MM (1989) Brainstem modulation of nociceptor-driven withdrawal reflexes. *Ann NY Acad Sci* 563:34-44

-
- Fitzgerald M (1987) Prenatal growth of fine-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a transganglionic tracer study. *JComp Neurol* 261 (1):98-104
 - Fitzgerald M (2005) The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 6 (7):507-520
 - Fitzgerald M, Butcher T, Shortland P (1994) Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *JComp Neurol* 348 (2):225-233
 - Fitzgerald M, Jennings E (1999) The postnatal development of spinal sensory processing. *ProcNatlAcadSciUSA* 96 (14):7719-7722
 - Fitzgerald M, Koltzenburg M (1986) The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Brain Res* 389 (1-2):261-270
 - Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N (1988) Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *DevMedChild Neurol* 30 (4):520-526
 - Fitzgerald M, Walker SM (2009) Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 5 (1):35-50. doi:ncpneuro0984 [pii] 10.1038/ncpneuro0984
 - Gebhart GF (2004) Descending modulation of pain. *Neurosci BiobehavRev* 27 (8):729-737
 - Guy ER, Abbott FV (1992) The behavioral response to formalin in preweanling rats. *Pain* 51 (1):81-90
 - Harden N, Cohen M (2003) Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 25 (5 Suppl):S12-17. doi:S0885392403000654 [pii]
 - Hathway GJ, Koch S, Low L, Fitzgerald M (2009a) The changing balance of brainstem-spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. *J Physiol* 587 (Pt 12):2927-2935. doi:jphysiol.2008.168013 [pii] 10.1113/jphysiol.2008.168013
 - Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Fitzgerald M (2012) A critical period in the supraspinal control of pain: opioid-dependent changes in brainstem rostroventral medulla function in preadolescence. *Pain* 153 (4):775-783. doi:10.1016/j.pain.2011.11.011
 - Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M (2009b) Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain* 144 (1-2):110-118. doi:10.1016/j.pain.2009.03.022
 - Hellman KM, Mason P (2012) Opioids disrupt pro-nociceptive modulation mediated by raphe magnus. *J Neurosci* 32 (40):13668-13678. doi:32/40/13668 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.1551-12.2012
 - Hohmann AG, Neely MH, Pina J, Nackley AG (2005) Neonatal chronic hind paw inflammation alters sensitization to intradermal capsaicin in adult rats: a behavioral and immunocytochemical study. *J Pain* 6 (12):798-808. doi:S1526-5900(05)00793-5 [pii] 10.1016/j.jpain.2005.07.009
 - Holmberg H, Schouenborg J (1996a) Developmental adaptation of withdrawal reflexes to early alteration of peripheral innervation in the rat. *JPhysiol* 495 (Pt 2):399-409
 - Holmberg H, Schouenborg J (1996b) Postnatal development of the nociceptive withdrawal reflexes in the rat: a behavioural and electromyographic study. *JPhysiol* 493 (Pt 1):239-252
 - Howard RF, Walker SM, Mota M, Fitzgerald M (2005) The ontogeny of neuropathic pain: postnatal onset of mechanical allodynia in rat spared nerve injury (SNI) and chronic constriction injury (CCI) models. *Pain* 115 (3):382-389

-
- Jennings E, Fitzgerald M (1996) C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. *Pain* 68 (2-3):301-306
 - Jennings E, Fitzgerald M (1998) Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: a fibre-induced sensitization. *JPhysiol* 509 (Pt 3):859-868
 - Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmolz R, Woolf CJ (2002) p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 36:57-68
 - Ji RR, Suter M (2007) p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Molecular Pain* 3 (1):33
 - Jiang MC, Gebhart GF (1998) Development of mustard oil-induced hyperalgesia in rats. *Pain* 77 (3):305-313
 - Johnson S, Hennessy E, Smith R, Trikić R, Wolke D, Marlow N (2009) Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: The EPICure study. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 94 (4):F283-F289
 - Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J (1998) Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science* 281 (5375):419-424
 - Kato G, Yasaka T, Katafuchi T, Furue H, Mizuno M, Iwamoto Y, Yoshimura M (2006) Direct GABAergic and Glycinergic Inhibition of the Substantia Gelatinosa from the Rostral Ventromedial Medulla Revealed by In Vivo Patch-Clamp Analysis in Rats. *J Neurosci* 26 (6):1787-1794. doi:10.1523/jneurosci.4856-05.2006
 - Koch SC, Tochiki KK, Hirschberg S, Fitzgerald M (2012) C-fiber activity-dependent maturation of glycinergic inhibition in the spinal dorsal horn of the postnatal rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (30):12201-12206. doi:10.1073/pnas.1118960109
 - Leong SK (1983) Localizing the corticospinal neurons in neonatal, developing and mature albino rat. *Brain Res* 265 (1):1-9
 - Ma W, Behar T, Barker JL (1992) Transient expression of GABA immunoreactivity in the developing rat spinal cord. *JComp Neurol* 325 (2):271-290
 - Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005) Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New England Journal of Medicine* 352 (1):9-19
 - McKelvey R, Berta T, Old E, Ji RR, Fitzgerald M (2015) Neuropathic pain is constitutively suppressed in early life by anti-inflammatory neuroimmune regulation. *J Neurosci* 35 (2):457-466. doi:10.1523/JNEUROSCI.2315-14.2015
 - Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN (2006) Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds) *The Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, London, pp 3-34
 - Mirnics K, Koerber HR (1995a) Prenatal development of rat primary afferent fibers: I. Peripheral projections. *J Comp Neurol* 355 (4):589-600. doi:10.1002/cne.903550408
 - Mirnics K, Koerber HR (1995b) Prenatal development of rat primary afferent fibers: II. Central projections. *J Comp Neurol* 355 (4):601-614. doi:10.1002/cne.903550409
 - Moss A, Alvares D, Meredith-Middleton J, Robinson M, Slater R, Hunt SP, Fitzgerald M (2005) Ephrin-A4 inhibits sensory neurite outgrowth and is regulated by neonatal skin wounding. *Eur J Neurosci* 22 (10):2413-2421. doi:EJN4452 [pii] 10.1111/j.1460-9568.2005.04452.x
 - Moss A, Beggs S, Vega-Avelaira D, Costigan M, Hathway GJ, Salter MW, Fitzgerald M (2007) Spinal microglia and neuropathic pain in young rats. *Pain* 128 (3):215-224
 - Parry CB (1984) Pain in avulsion of the brachial plexus. *Neurosurgery* 15 (6):960-965

-
- Pitkanen A, Savander V, Ledoux JE (1998) Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 20 (11):517-523
 - Ren K, Anseloni V, Zou SP, Wade EB, Novikova SI, Ennis M, Traub RJ, Gold MS, Dubner R, Lidow MS (2004) Characterization of basal and re-inflammation-associated long-term alteration in pain responsivity following short-lasting neonatal local inflammatory insult. *Pain* 110 (3):588-596
 - Ren K, Dubner R (2002) Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 100 (1-2):1-6
 - Ririe DG, Liu B, Clayton B, Tong C, Eisenach JC (2008) Electrophysiologic characteristics of large neurons in dorsal root ganglia during development and after hind paw incision in the rat. *Anesthesiology* 109 (1):111-117. doi:10.1097/ALN.0b013e31817c1ab9 00000542-200807000-00018 [pii]
 - Ririe DG, Vernon TL, Tobin JR, Eisenach JC (2003) Age-dependent responses to thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of acute postoperative pain. *Anesthesiology* 99 (2):443-448
 - Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T (2000) Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 289 (5479):628-631
 - Schaffner AE, Behar T, Nadi S, Smallwood V, Barker JL (1993) Quantitative analysis of transient GABA expression in embryonic and early postnatal rat spinal cord neurons. *Brain ResDevBrain Res* 72 (2):265-276
 - Sternberg WF, Scorr L, Smith LD, Ridgway CG, Stout M (2005) Long-term effects of neonatal surgery on adulthood pain behavior. *Pain* 113 (3):347-353. doi:S0304-3959(04)00547-0 [pii] 10.1016/j.pain.2004.11.013
 - Stuesse SL, Cruce WL, Lovell JA, McBurney DL, Crisp T (2000) Microglial proliferation in the spinal cord of aged rats with a sciatic nerve injury. *Neurosci Lett* 287 (2):121-124. doi:S0304-3940(00)01142-3 [pii]
 - Teng CJ, Abbott FV (1998) The formalin test: a dose-response analysis at three developmental stages. *Pain* 76 (3):337-347
 - Tillu DV, Gebhart GF, Sluka KA (2007) Descending facilitatory pathways from the RVM initiate and maintain bilateral hyperalgesia after muscle insult. *Pain E-pub ahead of print*
 - Todd AJ, Sullivan AC (1990) Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 296 (3):496-505. doi:10.1002/cne.902960312
 - Tsuda M, Inoue K, Salter MW (2005) Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 28:101-107
 - van Praag H, Frenk H (1991) The development of stimulation-produced analgesia (SPA) in the rat. *Brain ResDevBrain Res* 64 (1-2):71-76
 - Vega-Avelaira D, Geranton SM, Fitzgerald M (2009) Differential regulation of immune responses and macrophage/neuron interactions in the dorsal root ganglion in young and adult rats following nerve injury. *Mol Pain* 5:70. doi:1744-8069-5-70 [pii] 10.1186/1744-8069-5-70
 - Vega-Avelaira D, McKelvey R, Hathway G, Fitzgerald M (2012) The emergence of adolescent onset pain hypersensitivity following neonatal nerve injury. *Mol Pain* 8:30. doi:1744-8069-8-30 [pii] 10.1186/1744-8069-8-30
 - Walker S, Tochiki K, Fitzgerald M (2009) Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: critical period and dependence on initial afferent activity. *Pain* 15 (147):99-106

-
- Walker SM, Fitzgerald M, Hathway GJ (2015) Surgical injury in the neonatal rat alters the adult pattern of descending modulation from the rostroventral medulla. *Anesthesiology* 122 (6):1391-1400. doi:10.1097/ALN.0000000000000658
 - Walker SM, Meredith-Middleton J, Lickiss T, Moss A, Fitzgerald M (2007) Primary and secondary hyperalgesia can be differentiated by postnatal age and ERK activation in the spinal dorsal horn of the rat pup. *Pain* 128 (1-2):157-168
 - Wang G, Ji Y, Lidow MS, Traub RJ (2004) Neonatal hind paw injury alters processing of visceral and somatic nociceptive stimuli in the adult rat. *J Pain* 5 (8):440-449. doi:S1526-5900(04)00893-4 [pii] 10.1016/j.jpain.2004.07.003
 - Woodbury CJ, Koerber HR (2003) Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. *JNeurosci* 23 (2):601-610
 - Zhang W, Gardell S, Zhang D, Xie JY, Agnes RS, Badghisi H, Hraby VJ, Rance N, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J (2009) Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. *Brain* 132 (3):778-787. doi:10.1093/brain/awn330
 - Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR (2005) ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain* 114:149-159
 - Zhuo M, Gebhart GF (1997) Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *Journal of Neurophysiology* 78 (2):746-758
 - Zhuo M, Gebhart GF (2002) Facilitation and attenuation of a visceral nociceptive reflex from the rostroventral medulla in the rat. *Gastroenterology* 122 (4):1007-1019

* School of Life Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, University of Nottingham, Nottingham. NG7 2UH, United Kingdom - +44 (0)115 8230152
www.nottingham.ac.uk/devnoci - Gareth.Hathway@nottingham.ac.uk

** Renata Cristina Mendes Ferreira é médica veterinária, doutoranda do programa de Farmacologia da UFMG e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Nottingham

*** Andreza Urba de Quadros é farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Nottingham