

# **Desenvolvimento do Sistema nociceptivo e Supressor da dor**

## **Development of the Sensory nervous system**

**Massako Okada<sup>\*</sup>, Manoel Jacobsen Teixeira<sup>\*\*</sup>,  
Sérgio K Tengan<sup>\*\*\*</sup>, Lygia Oliveira de Moraes<sup>\*\*\*\*</sup>**

---

Okada, M., Teixeira, M. J., Tengan, S. K., Moraes, L.O. Desenvolvimento do sistema nociceptivo e supressor da dor. *Rev. Med.* (São Paulo), 80(ed. esp. pt.1):78-93, 2001.

**RESUMO:** Há várias evidências de que nas fases precoces em desenvolvimento fetal ocorra a deflagração de mecanismos de acarretam a estruturação anatômica e funcional do sistema nervoso sensitivo. Após o nascimento muitas modificações ocorrem durante os primeiros meses de vida extra-uterina. O conhecimento destas condições é necessário para melhorar a compreensão da dor e as atitudes analgésicas.

**DESCRITORES:** Dor/fisiologia. Nociceptores/fisiologia. Sistema nervoso/anatomia & histologia. Idade gestacional.

---

### **INTRODUÇÃO**

**O**s componentes neuroanatômicos, fisiológicos e neuroquímicos necessários para a percepção da dor desenvolvem-se durante a gestação mas não são totalmente organizados ao nascimento<sup>3</sup>. Os processos adaptativos dependem das características do estímulo, contexto, estado comportamental e de outros fatores no momento da apresentação do evento doloroso.

### **DESENVOLVIMENTO ANATÔMICO**

O substrato anatômico que ligam receptores sensitivos do tegumento ao córtex sensitivo e transmite o impulso nociceptivo surge na vida fetal precoce e nos primeiros meses de vida pós-natal. Os primeiros nociceptores surgem ao redor da boca na 7<sup>a</sup> semana de idade gestacional (sem/IG) e, em todo o corpo, na 20<sup>a</sup>

---

\* Médica Neuropediatra. Coordenadora do Centro de Dor da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

\*\* Médico neurocirurgião. Responsável pelo Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e diretor da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

\*\*\* Médico Psiquiatra, membro da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

\*\*\*\* Aluna de graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Membro da Liga de Dor do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Rua Oscar Freire, 1830. Apto. 74. Pinheiros. São Paulo, SP.

sem/IG. A densidade das fibras nociceptivas cutâneas na fase final do período fetal e no neonato é igual ou excede à do adulto; o tamanho do campo receptivo é semelhante ao do adulto. No rato, os nervos periféricos crescem em direção à extremidade dos membros, sugerindo que a inervação cutânea antecede à dos músculos (Quadro 1)<sup>38</sup>.

**Quadro 1 - Desenvolvimento de fibras nociceptivas cutâneas**

Sem/IG	Densidade de nociceptores cutâneos
7 <sup>a</sup>	Aparece na área perioral
11 <sup>a</sup>	Espalha para o restante da face, palmas das mãos e planta dos pés
15 <sup>a</sup>	Tronco e partes proximais dos braços e pernas
20 <sup>a</sup>	Toda superfície cutânea e mucosas

A difusão da sensação cutânea precede e é sincrônica com o desenvolvimento das sinapses entre fibras sensitivas aferentes e neurônios receptores do cornu posterior da medula espinal (CPME) (Quadro 2)<sup>32</sup>.

**Quadro 2 - Desenvolvimento anatômico do CPME**

Sem/IG	CPME
6 <sup>a</sup>	Início do desenvolvimento de sinapses entre fibras sensitivas aferentes e interneurônios receptores do CPME
13-14 <sup>a</sup>	Início da diferenciação morfológica dos neurônios do CPME disposição em lâminas de Rexed, formação de interconexões sinápticas, vesículas neurotransmissoras específicas
30 <sup>a</sup>	CPME com desenvolvimento completo (células da lâmina I)

Os neurônios do córtex cerebral iniciam a migração da zona periventricular na 8<sup>a</sup> sem/IG; os processos dendríticos e os neurônios corticais sofrem profunda arborização, desenvolvem alvos sinápticos para fibras tálamo-corticais aferentes e para conexões intracorticais. O desenvolvimento destas conexões é importante para a percepção cortical, já que a maioria das vias sensoriais para o córtex faz sinapses no tálamo. Os neurônios aferentes no tálamo produzem axônios que crescem no interior do cérebro antes da metade da gestação e “aguardam” logo abaixo do neocórtex, até que a ligação e a arborização dendrítica dos neurônios corticais estejam completas. Finalmente, as conexões tálamo-corticais são estabelecidas; a sinaptogênese ocorre entre a 20<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> sem/IG. A arborização dendrítica e sinaptogênese prosseguem aumentando sua complexidade durante longo período de tempo após o nascimento no neonato a termo. O desenvolvimento completo dos 10<sup>9</sup> neurônios ocorre antes da 20<sup>a</sup> sem/IG, a migração neuronal da camada

profunda para superficial continua aproximadamente até a 25<sup>a</sup> sem/IG e, a proliferação glial é ativa na infância (Quadro 3)<sup>3,89,63</sup>.

**Quadro 3 - Desenvolvimento do córtex cerebral no feto**

Sem/IG	Córtex cerebral
8 <sup>a</sup>	Início do desenvolvimento do neocórtex fetal
20 <sup>a</sup>	Desenvolvimento de 10 <sup>9</sup> neurônios
30 <sup>a</sup>	Processos dendríticos e neurônios corticais desenvolvem alvos sinápticos para fibras aferentes talamocorticais e conexões intracorticais

A mielinização da medula espinal, tronco cerebral, vias talâmicas e fibras tálamo-corticais está bem avançada na 35<sup>a</sup> sem/IG, com a cápsula interna e a coroa radiada tem a mielinização ao redor da 30<sup>a</sup> sem/IG (Quadro 4).

**Quadro 4 - Mielinização das vias nociceptivas**

Sem/IG	Mielinização das vias neurais
30 <sup>a</sup>	Feixes nervosos na medula espinal e tronco encefálico (trato espinotalâmico externo, espino-trigeminal, espinoreticular, cervical dorsal, espino-cerebelar) até o tálamo.
30-37 <sup>a</sup>	Conexões tálamo-corticais via ramos posterior da cápsula interna e coroa radiada
Início da fase de lactente e da infância	Feixes nervosos que ligam centros nociceptivos no tronco, tálamo e córtex cerebral com sistema límbico, hipotálamo e áreas associativas do córtex cerebral.

Os impulsos nociceptivos nos nervos periféricos do adulto são conduzidos pelas fibras não mielinizadas (fibras C) e finamente mielinizadas (fibras A-δ). Mielinização incompleta ao nascimento não implica em ausência de função, mas em velocidade de condução alentecida que, nos neonatos, é compensada pela distância mais curta percorrida pelos potenciais de ação nos nervos periféricos<sup>82</sup>. O circuito reflexo espinal funcional desenvolve-se quase que simultaneamente com o crescimento dos aferentes periféricos em direção à medula espinal<sup>3,35</sup>. Na 24<sup>a</sup> sem/IG ou mais são identificados neurônios e vias nervosas suficientes para processar a sensação dolorosa no tronco encefálico<sup>37</sup>.

O desenvolvimento humano das vias nociceptivas que servem os componentes afetivo da dor, conexões tálamo-límbicas, são pouco compreendidas. As conexões tálamo-hipocámpais provavelmente desenvolvem-se simultaneamente com as outras vias tálamo-corticais. Entretanto, as sinalizações periféricas para áreas mais profundas do encéfalo estão melhor estabelecidas com o desenvolvimento dos tratos espinotalâmicos na 20<sup>a</sup> sem/IG, indicando processamento subcortical da dor em idades precoces<sup>3,89</sup>.

As vias, sinapses e moléculas neonatais envolvidas no processamento da dor não são apenas necessárias na

## **Edição Especial**

promoção do reparo e recuperação; participam também no processo de formação de um sistema nervoso maduro. A reorganização estrutural e funcional do sistema nervoso sensitivo depende, muitas vezes, da atividade e experiência. Portanto, os sinais nociceptivos e as lesões teciduais contribuem para os processos de desenvolvimento normal<sup>8</sup>.

### **DESENVOLVIMENTO NEUROQUÍMICO**

Os estágios mais precoces do desenvolvimento envolvem intensa proliferação e diferenciação de neurônios e aumento no número de receptores. Há redução na atividade neuronal, fatores tróficos e marcadores neuronais nas fases tardias do desenvolvimento. Neurônios e axônios que não foram exigidos, morrem. Ocorre morte em grande escala de neurônios dos gânglios sensitivos e de seus receptores e de axônios quase que simultaneamente<sup>22</sup>. É possível que os receptores pós-sinápticos também degenerem, consequência da atividade relacionada ao *down-regulation* dos receptores. Portanto, o padrão do desenvolvimento pós-natal na densidade de receptores  $\mu$  e  $\kappa$  e dos receptores SP e N-metil-D-aspartato (NMDA) parece apropriado, justificando a queda do número de receptores com o decréscimo no número de neurônios e fibras com o progredir da idade.

Pouco se conhece sobre a farmacologia do desenvolvimento pré-natal das vias dolorosas. Muitos dos estudos sobre o desenvolvimento neurobiológico dos sistemas do processamento da dor são resultados de experimentos realizados em ratos<sup>37</sup>. Parece que mudanças na expressão de determinadas moléculas chaves, receptores e canais no embrião, no neonato e no adulto ocorrem nos neurônios sensitivos e supressores e influem nas reações aos estímulos dolorosos em condições normais e patológicas. Conseqüentemente, surgem vários padrões de expressão e implicações na dor neonatal. Paralelamente ao desenvolvimento de mudanças estruturais no sistema nervoso, ocorrem intensas modificações no período pós-natal na bioquímica dos neurotransmissores que assinalam nocicepção. Vários neurotransmissores e moléculas de sinalização envolvidos nas vias da dor estão expressas desde muito cedo no sistema nervoso em maturação<sup>80</sup>. Alguns neurotransmissores estão superexpressos transitoriamente em períodos importantes do desenvolvimento em locais onde não são observados no adulto.

Os íons  $K^+$ , a bradicinina e as linfocinas liberadas na lesão tecidual são mediadores importantes do processamento doloroso. No adulto, a lesão tecidual gera a síntese de metabólitos do ácido aracdônico, a clivagem do precursor da bradicinina e a liberação de vários péptides do que resulta a reação inflamatória. Outros mediadores

como as citocinas, fator de crescimento nervoso, catecolaminas e prostanóides também participam dos mecanismos de indução da dor<sup>25</sup>. Pouco se conhece sobre mediadores inflamatórios na vida fetal. No adulto, um canal de  $Na^+$  insensível à tetraiodotoxina é *up-regulated* pelos mediadores inflamatórios; a atividade persistente destes mediadores nos tecidos pode agravar a dor crônica<sup>43</sup>. Nos estágios precoces do desenvolvimento, o fator de crescimento nervoso (FCN) e os fatores relacionados ao FCN desempenham o mesmo papel<sup>42</sup>. Superexpressão do FCN como a que ocorre no adulto após lesões teciduais<sup>72</sup>, determina algumas mudanças comportamentais<sup>49</sup> e altera a formação da rede neuronal no sistema nervoso imaturo. Independente desta possibilidade, lesões tegumentares no rato neonato podem resultar em hiperinervação permanente desta área da pele<sup>78</sup>.

Marcadores BrDU nas células dos gânglios sensitivos sugerem que os neurônios peptidérgicos pequenos são os últimos a se formarem, tal ocorre após a formação de neurônios grandes RT97-positivos e neurônios pequenos IB4-positivos. Não há neuropéptides transmissores ou expressão de RNA precoce nas células dos gânglios sensitivos embrionários. O início de sua expressão coincide com a conexão com o alvo, o que ocorre em torno do 17º dia de vida embrionário<sup>53</sup>. Há necessidade de FCN no gânglio sensitivo do rato neonato para a síntese de substância P(sP) e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (PGRC). O fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) e a neurotrofina-3 (NT-3) não afetam a expressão dos péptides. A imunoreatividade ao peptídeo vasoativo intestinal (PVI) é detectada muito mais tarde do que a de outros neuropeptídeos nos aferentes primários. A percentagem de neurônios que expressam PGRC, sP e glutamato nos gânglios sensitivos aumenta com o progredir da idade no período neonatal<sup>16</sup>. A expressão de somatostatina ocorre na vida pós-natal. No adulto, 20% dos neurônios ganglionares expressa sP, enquanto que 40% a 50% expressa PGRC. A presença da sP é restrita aos neurônios pequenos enquanto que a PGRC é presente nos neurônios médios. O PVI e o RNAm (RNA mensageiro), galanina são encontrados nas células ganglionares tamanho médio e pequeno. O RNAm para neuropéptideo Y (NPY) é induzido nos neurônios ganglionares médios e grandes, ou seja, aqueles correspondentes aos neurônios  $A\beta$  não nociceptivos. A sP é o primeiro neuropeptídeo evidenciado nos neurônios do CPME na 11ª semana de gestação humana. O PGRC, a somatostatina e a galanina surgem quase que ao mesmo tempo. Apesar do aparecimento precoce, os níveis de neuropéptides são, inicialmente muito baixos, aumentam durante a vida fetal e apresentam acentuado aumento no período perinatal no rato neonato, alcançando níveis adultos no 14º dia do pós-natal<sup>77</sup>.

• *Neurotrofinas.* Na vida embrionária, a sobrevivência dos neurônios sensitivos é fundamentalmente dependente das neurotrofinas. Na vida fetal e neonatal as neurotrofinas regulam a densidade da inervação de alvos periféricos e influem no fenótipo fisiológico dos receptores sensitivos<sup>83</sup>. Uma subpopulação específica de neurônios do gânglio da raiz dorsal exibe dependências diferentes<sup>73</sup>. A administração de anti FCN reduz a sensibilidade à dor em animais neonatos e adultos, enquanto que, seu excesso, acarreta hiperalgesia. No adulto, os neurônios ganglionares não mais dependem das neurotrofinas para sobrevivência, mas o FCN *up-regulate* a substância sP, o PGRC e outros peptídeos nos neurônios sensitivos neonatais e adultos. A somatostatina e o PVI não são afetados.

A aplicação de FCN nos nervos periféricos seccionados reverte a *down-regulation* de sP e PGRC<sup>32</sup>, mas não exerce efeito sobre o GAP-43 ou somatostatina. A administração intratecal de FNDG reverte a redução dos níveis de somatostatina e reduz a pigmentação IB4 na lâmina II do CPME. A depleção de sP, PGRC, somatostatina e do monofosfato de tiamina nos gânglios sensitivos e nas terminações centrais da medula espinal que se segue à axotomia perdura, pelo menos 15 meses. Ocorre depleção discreta e transitória de sP e PGRC após a axotomia neonatal. Esta recupera-se em 2 semanas<sup>77</sup>. Este fenômeno não pode ser justificado pelo brotamento colateral, escassez relativa de neurônios peptidérgicos nos gânglios sensitivos ou *up-regulation* de sP e PGRC, mecanismos necessários para sobrevivência dos gânglios sensitivos.

Do 13º ao 18º dia de vida embrionária no epitélio do rato é identificada a neurotrofina (NT) -3 e o RNA mensageiro (RNAm) do fator de crescimento nervoso (FCN). No mesênquima da pata dianteira ocorre fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) e do receptor de alta afinidade RNAm trk2.

Na medula espinal ocorre *up-regulation* de NT-3, FNDC e RNAm-FCN no 11º a 12º dia de vida embrionária e, no 13º dia, instala-se período de neurogênese caracterizado por ampla distribuição destas neurotrofinas. Neste estágio, o NT-3 exibe sua maior expressão, mas é *down regulated* para níveis quase indetectáveis ao nascimento. Os níveis de FNDC são muito baixos no embrião e alcançam pico no nascimento e decrescem no adulto. O RNAm é elevado na medula espinal embrionária, embora os níveis sejam menores do que os da NT-3, reduzindo-se durante o período pós-natal e no adulto<sup>27</sup>. Em geral, há expressão recíproca de FNDC e NT-3 na maioria dos tecidos.

Modificação nos padrões de expressão das neurotrofinas e seus receptores são especialmente

importantes no desenvolvimento somatossensitivo e nas reações do sistema nervoso à lesão tecidual. O FCN é detectado nos tecidos alvos periféricos após o aparecimento dos nervos cutâneos e é independente da inervação. Os níveis de FCN são reduzidos no tegumento da pata no 16º dia e aumenta substancialmente no 17º ao 18º dia de vida embrionária, coincidindo com o pico de inervação da pele e declinam ao redor do nascimento, elevam-se substancialmente na 2ª e 3ª semana de vida extra-uterina, para em seguida, atingirem os níveis adultos<sup>22</sup>. O NT-3 é sintetizado nos neurônios ganglionares embrionários<sup>26</sup> sugerindo alguma ação parácrina ou autócrina. A síntese cessa ao nascimento<sup>26</sup>. O RNAm-FCN é identificado no adulto e o RNAm-FNDC, no embrião do rato e no adulto. O RNAm fator neurotrófico derivado da glia (FNDG) está presente no membro no 10º ao 12º dia de vida embrionária e nas células de Schwann, derme e, em músculos no 14º ao 16º dia. A neurotutina (FNDG), que promove a sobrevivência das células ganglionares é expressa em altos níveis no tegumento durante período embrionário tardio e no desenvolvimento pós-natal<sup>74</sup> (Quadro 5).

**Quadro 5 - Expressão de neurotrofinas na medula espinal durante o desenvolvimento**

Neurotrofinas	Embrião	Neonato	Adulto
NT-3	Alto	Muito Baixo	Alto
FNDC	Muito baixo	Muito Alto	Baixo
mRNA-FCN	Alto < do que NT-3	Baixo	Muito Baixo

O p75 é um receptor de neurotrofina de baixa densidade, que se torna substancialmente *up-regulated* na medula espinal na 11ª e 12ª de vida embrionária mas sua expressão reduz-se no adulto<sup>65</sup>. No início do período embrionário, o p75 e o FCN são necessários para mediar a sobrevivência neuronal. Tardiamente, durante o período pós-natal atua como sinal de morte sem o FCN. O p75 ocorre na medula espinal ventral e dorsal do neonato. No 30º dia pós-natal restringe-se à lâmina I e II do CPME, tal como no adulto. A apresentação completa do receptor RNAm-trkB está presente também na medula espinal embrionária e aumenta progressivamente atingindo níveis máximos ao redor do nascimento, declinando na vida adulta<sup>27</sup>. A forma truncada (trkc) do receptor alcança níveis máximos ao redor do nascimento e, assim permanece, durante toda vida adulta. A expressão do trkC na medula espinal segue padrão similar ao do trkB forma inteira<sup>27</sup> (Quadro 6).

## Edição Especial

**Quadro 6 - Distribuição dos receptores na medula espinal durante o desenvolvimento**

Receptores na medula espinal	Embrião	Neonato	Adulto
P75	Elevado	Início (corno ventral/dorsal) mais tarde (lâmina I e II) - elevadas	Lâmina I e II - baixo
Forma inteira-RNAm-trkB	Presente	Elevado	Baixo
Forma truncada-RNAm-trkB	Presente	Níveis Máximos	Elevado
RNAm-trkC	Presente	Níveis Máximos	Elevado

A proteína do receptor *trk* é observada precocemente nos neurônios embrionários dos gânglios sensitivos, mas não na crista neural ou nos precursores neuronais. Há grande variação na expressão do *trk* na 10<sup>o</sup> a 13<sup>o</sup> dia de vida embrionária. Este período de pico de morte celular é caracterizado pelo declínio na expressão do *trkC* e aumento na expressão do *trkA*. Enquanto que 70% dos neurônios expressam *trkC* no 11<sup>o</sup> primeiro dia de vida embrionária, somente 10% o fazem no 13<sup>o</sup>. Localiza-se em proporção pequena nos neurônios dos gânglios sensitivos na metade do desenvolvimento embrionário, período em que a expressão de *trkB* reduz-se de 40% para 8% e, a expressão de *trkA* eleva-se de 20% para 80%. A maioria dos neurônios ganglionares pequenos do rato no 13<sup>o</sup> dia é marcada com RNAm-*trkA* de vida embrionária. O nível de RNAm- *trkA* nos gânglios sensitivos reduz-se 2 vezes durante o período pós-natal. Do nascimento ao 14<sup>o</sup> dia de vida, a porcentagem de células ganglionares que expressam o receptor *trkA* reduz-se 70% para 45%. Durante este período há elevação do número de células que expressam revestimento de lecitina, o IB4. Enquanto todos os neurônios são *trkA* positivos no 1<sup>o</sup> dia pós-natal, sua expressão é perdida no 14<sup>o</sup> dia<sup>2</sup>.

No rato neonato e adulto, 40% a 50% dos neurônios ganglionares e a maioria dos PGRC e neurônios que expressam sP, é p75 positivo. Os neurônios *trkA* mostram co-localização extensa de PGRC e alguns de sP e *trk B*<sup>76</sup>. A maioria dos neurônios ganglionares adultos são *trkA* positivas, seguindo-se as positivas para *trkB* e, por fim, para *trkC*<sup>72</sup>. Todos os neurônios expressam *trkA* ou *trkC*.

Os neurônios ganglionares sensitivos pequenos expressam o receptor tirosinoquinase-FNDG e fracamente o receptor RET no 15<sup>o</sup> dia de vida embrionária. No 18<sup>o</sup> dia o RET, proteína de ligação FNDG, FCN $\alpha$ 3 e, em menor extensão, o FCN $\alpha$ 1 e 2 são expressados nos gânglios sensitivos<sup>96</sup>. Uma forte expressão de RET IB4 em neurônios ganglionares manifesta-se pouco tempo antes da *down regulation* pós-natal do *trkA*<sup>74</sup>, persistindo na idade adulta. No adulto, aproximadamente 60% dos neurônios grandes ou pequenos expressam a proteína<sup>74</sup> e o RNAm RET. Estudos de co-localização demonstraram

que o RET é identificados nos neurônios IB4 positivos pertencentes aos receptores FCN $\alpha$ 1 e/ou 2. Poucos neurônios *trk A* positivos expressam RNAm-FCN $\alpha$ . FCN $\alpha$ 1 e RNAm-RET são co-localizados em grandes neurofilamentos positivos nos neurônios N52 positivos. Níveis baixos de FCN $\alpha$ 1 e FCN $\alpha$ 2 estão presentes no CPME no 18<sup>o</sup> dia de vida embrionária. O RNAm-FCN $\alpha$ 3 co-localizado com o RET não é detectável na medula espinal até o 7<sup>o</sup> dia de vida extra-uterina<sup>96</sup>.

O desenvolvimento do sistema nervoso pré-natal é mais vulnerável à lesão periférica do que o do adulto, possivelmente devido à maior dependência para sua sobrevivência dos sinais neurais oriundos da periferia. Secção ou ligação do nervo ciático resultam em morte neuronal mais rápida e extensa naquelas fases do desenvolvimento. Foi demonstrado que diferentemente do adulto, a secção da raiz dorsal neonatal causa morte de muitos neurônios, sugerindo papel importante dos mecanismos centrais neste estágio da vida; tal ocorre em 75% dos neurônios ganglionares de ratos neonatos e em 30% dos ratos adultos axotomizados. A lesão dos nervos periféricos adultos geram morte de neurônios sensitivos primários após período longo de tempo (> 16 semanas) e é limitada aos axônios não mielinizados. A morte neuronal no neonato ocorre durante período de tempo mais curto e envolve população maior. Aproximadamente 50% dos neurônios sensitivos e motores neonatais morre uma semana após lesão nervosa periférica<sup>96</sup>. O FCN e o FNDG podem prevenir a morte de neurônios ganglionares que ocorre após a axotomia neonatal. A diminuição na expressão do p75 pode reduzir, mas não abole a perda destes neurônios<sup>69</sup>. Esta perda celular foi correlacionada com a expressão de proteínas induzidas após estresses teciduais. Acredita-se que tenha papel protetor mediando sinais anti-apoptóticos pela queda de nível intracelular de unidades reativas ao oxigênio. A imunoreatividade destas proteínas (*hsp27*) presentes nos motoneurônios e, menos intensamente, nos neurônios de média dimensão nos gânglios sensitivos e, sob, pelo menos, 3 formas fosforiladas na medula espinal é *up-regulated* após a lesão axonal. O RNAm-*hsp27* não é detectado nos gânglios sensitivos no 15<sup>o</sup> dia de vida gestacional. Apenas 6% dos

neurônios ganglionares expressa hsp27 ao nascimento; ocorre elevação gradual entre o nascimento e o 21º dia pós-natal. A transfeção do hsp que ocorre após o escoamento do FCN nas células ganglionares no rato neonatal pode proteger contra a apoptose<sup>91</sup>.

## RECEPTORES

• **AMPA.** A expressão do receptor AMPA na medula espinal neonatal é mais amplamente distribuída do que no adulto; ocorre sua redução durante as primeiras 3 semanas de vida pós-natal<sup>54</sup>. A Glu R1, 2 e a sub-unidade 4 é mais abundante nos neonatos quando comparado à medula espinal do adulto, apesar de a razão de Glu2 para Glu 1, 3 e 4 ser menor. Há mudanças também na distribuição das variantes *flip-flop* no período pós-natal. Diferentes combinações de sub-unidades afetam a dessensibilização, permeabilidade iônica e a relação corrente/voltagem. As variantes *flip* são geralmente mais sensíveis aos agonistas do que as *flop*, resultando em níveis de despolarização maiores à liberação de glutamato. Quando os receptores AMPA e NMDA são co-localizados, ocorre aumento da ativação do receptor AMPA<sup>30</sup>.

• **Cainato.** Há muitas variantes de emendas nas sub-unidades de cainato e sua distribuição. A edição de resíduos, controla importantes funções incluindo a permeabilidade ao  $Ca^{++}$ , acarreta a regulação do crescimento e do desenvolvimento. O RNAm para a sub-unidade do receptor cainato está presente no 12º dia de vida embrionária na medula espinal do rato, mas os sítios de ligação não são detectáveis até o 14º dia. Estes picos no desenvolvimento embrionário tardio e pós-natal precoce, transcritos como KA2 estão presentes em todo o SNC e são constantes na vida adulta. Os genes da sub-unidade cainatos GluR-5, 6 estão co-expressos nos gânglios sensitivos no 14º dia de gestação. Estes receptores estão amplamente distribuídos na medula espinal fetal e restringem-se à substância gelatinosa no período pós-natal. Os receptores cainato não apresentam mudança na afinidade pelo receptor em nenhum momento<sup>60</sup>.

• **NMDA.** Há maior concentração de receptores NMDA na substância cinzenta da medula espinal neonatal<sup>44</sup>; todas as lâminas do CPME tornam-se uniformemente marcadas com glutamato<sup>[3H]</sup> sensível ao NMDA até o 10º ao 12º dia de via embrionária. Há aumento gradual de sua densidade na substância gelatinosa e 30º dia pós-natal a ligação é similar à do adulto. A afinidade dos receptores diminui com o progredir da idade pós-natal. Correntes de NMDA são de duração prolongada e o efluxo de  $Ca^{++}$  evocado pelo NMDA na substância gelatinosa é muito elevado durante a 1ª semana pós-natal para a seguir, declinar. Este fenômeno pode ser retardado

com a administração de capsaicina durante o período neonatal, sugerindo que a atividade das fibras aferentes regula a maturação pós-natal dos receptores NMDA. Os canais das sub-unidades dos receptores diferentes são regulados independentemente. As subunidades NR2 são de particular interesse porque são modulatórias, desde que sua expressão modifica o bloqueio do íon  $Mg^{++}$  dependente de voltagem nos canais assim como a deativação cinética dos receptores NMDA. A subunidade NR2B parece predominar sobre a 2A no desenvolvimento do córtex e do cerebelo<sup>97</sup>, podendo definir, durante a vida precoce as propriedades do NMDA nestas áreas. Há grande rearranjo dependente da atividade na composição da subunidade do canal NMDA durante o desenvolvimento da medula espinal<sup>10</sup>.

• **Receptores metabotrópicos.** Os receptores metabotrópicos de glutamato na medula espinal são modulados diferentemente durante o desenvolvimento. Em muitos locais há ligações com baixa afinidade ao nascimento e poucas, com grande afinidade. Em estudos *in situ* de subtipos, o GluRm 1-5, o GluRm, R2 e R4 são, geralmente, reduzidos ao nascimento e têm os níveis aumentados nos adultos, enquanto que o GluRm 3 e 5 são elevados ao nascimento e reduzem-se nos níveis adultos<sup>18</sup>.

• **Receptores de neurocinina NKA e a NKB.** Estão presentes na medula espinal e nos gânglios sensitivos; não ocorre NKB nos tecidos periféricos. A densidade do receptor da sP é máxima durante as 2 primeiras semanas pós-natais (P60); a medula espinal apresenta 1/6 dos seus sítios de ligação no 11º dia pós-natal. No neonato, a distribuição do receptor é inversa da do adulto. A lâmina superficial apresenta poucos receptores de sP; ocorre elevada densidade na substância gelatinosa, a partir da 2ª semana de vida pós-natal<sup>61</sup>. Outros receptores de neuropeptídeos (PVI, somatostatina, PGRC, neurotensina, NK3) são superexpressos na medula espinal imatura em concentração variável e outros, como a galanina, em concentração definida na substância gelatinosa ao nascimento<sup>61</sup>. Os receptores de vasopressina são transitoriamente expressos na medula espinal imatura.

• **Receptores opióides.** Estão presentes na medula espinal e no encéfalo desde fases precoces da vida fetal no rato e no homem e sofrem mudanças maturacionais pré e pós-natais antes de atingir a distribuição adulta final<sup>9,61,69,75,81</sup>. Há sítios de ligação dos receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  desde o 1º dia de vida. Estes estão sujeitos a mudanças na densidade e localização durante as 3 primeiras semanas de vida pós-natal no rato neonato<sup>75</sup>. Os ratos, desde os períodos mais precoces de vida neonatal respondem aos estímulos nociceptivos e os agonistas opióides mediam ações anti-nociceptivas nos receptores  $\mu$  e  $\kappa$ <sup>1,12,57</sup>. A densidade dos receptores  $\mu$  e  $\kappa$  são mais elevados na

## **Edição Especial**

---

medula espinal e no encéfalo<sup>9,61,75</sup> o que sugere que são funcionais nos estágios precoces de vida. Entretanto, mudanças do desenvolvimento em relação ao aumento na sensibilidade dos neurônios do CPME à morfina espinal não se correlaciona com a densidade dos sítios de ligação dos receptores  $\mu$  e  $\delta$  na medula espinal. A densidade do receptor  $\delta$  na medula espinal modifica-se muito pouco durante o desenvolvimento pré e pós-natal<sup>9,75</sup>. Portanto, eventos independentes do receptor como o encadeamento da ligação de uma droga ao receptor, a precipitação da inibição celular, o acoplamento com a proteína G e os mecanismos efetores podem ser reguladas durante o desenvolvimento. Os receptores opióides, como muitos outros, agem por encadeamento de proteínas celulares como a proteína G da ligação galanina-nucleótide. O encadeamento da proteína G ao receptor opióide reduz-se com o progredir da idade<sup>94</sup>. Foi demonstrado que tanto a concentração dos receptores  $\mu$  e  $\delta$  no cérebro de ratos neonatos como adultos e o encadeamento da proteína G com o desenvolvimento não são responsáveis pelo aumento nos efeitos inibitórios dos opióides.

- *Receptores de serotonina.* Os receptores 5-HT<sub>1C</sub> e 5-HT<sub>2</sub> são amplamente distribuídos no SNC na vida embrionária. Há expressão do receptor 5-HT<sub>3</sub> no gânglio nodoso dos roedores no 10º dia de vida embrionária. O RNAm do receptor 5-HT<sub>3</sub> é abundante neste gânglio ao nascimento. Os níveis alteram-se pouco durante as 3 primeiras semanas pós-natal e dependem da inervação do alvo. Nem todos os neurônios apresentam o mesmo padrão de expressão do gene receptor. Os neurônios ganglionares trigeminais apresentam níveis elevados RNAm para o receptor 5-HT<sub>3</sub> durante as primeiras 3 semanas pós-natais. O aumento na despolarização dos aferentes primários pelo 5-HT na medula neonatal indica que os receptores estão localizados nos aferentes primários<sup>62</sup>. A expressão do neurotransmissor 5-HT desenvolve-se muito mais tardiamente do que a outros neurotransmissores. Há projeções da 5-HT no corno ventral da medula espinal lombar no rato entre o 16º e o 18º dias de vida embrionários. Estas não estão presentes no CPME até o nascimento. A distribuição laminar é aparente no 5º dia de vida pós-natal e, a forma adulta de distribuição e de densidade ocorre no 14º dia. Há evidências de uma expressão transitória de 5-HT na medula espinal durante o período pós-natal<sup>15</sup>.

- *Receptores purinérgicos.* Os antagonistas P2 exercem atividade antinociceptiva quando aplicados por via intratecal em animais do 1º ao 6º dia pós-natal. As transcrições do RNAm P2X são expressas nos neurônios sensitivos na raiz dorsal e no gânglio nodoso e trigeminal. Um único neurônio pode expressar mais que um subtipo de receptor. Estes RNAs de receptores estão também presentes nos neurônios sensitivos de ratos com 3 semanas

de idade. Os receptores P2X<sub>3</sub> que mediam a dor induzindo ações de ATP são expressas somente nos gânglios sensitivos, alguns dos quais, são neurônios positivos para IB4, mas não positivos para somatostatina e sP. O P2X<sub>3</sub> é identificado nas terminações das fibras C na lâmina II interna da medula espinal. A maioria, mas não todas, são destruídas pela capsaicina neonatal. O P2X<sub>2</sub>, 4 e 6 são mais abundantes do que outros receptores na medula espinal. Em cultura, 50% dos neurônios sensitivos dos gânglios sensitivos de animais durante período neonatal e adulto responde ao ATP aumentando os níveis de Ca<sup>++</sup> intracelular. A maioria mostra rápida inativação na resposta mediada pelo receptor, fato atribuído à ativação do receptor P2X<sub>3</sub>. Entretanto, 10% dos neurônios adultos em cultura mostra fenotipo misto de P2X, não observado em neurônios neonatais.

O receptor clonado VR1 de capsaicina é um canal iônico ativado pelo calor que parece mediar as respostas dos neurônios sensitivos aos estímulos térmicos moderados. O receptor RNAm está presente nos neurofilamentos negativos de pequeno diâmetro e nos neurônios de tamanho médio dos gânglios sensitivos; alguns são positivos para sP, somatostatina e PGRC. A maior expressão é observada em células pequenas, RET, TrkA e IB4 positivas, sustentadas por FCN ou FNDG. A regulação pelo desenvolvimento da expressão de receptores VR-1 não é clara, porém mais de 80% dos neurônios ganglionares pequenos e médios é destruída seletivamente pela capsaicina neonatal; sua expressão é difusa ao nascimento e, subsequentemente, *down regulated*. Um receptor clonado, VRL-1, presente nos neurônios dos gânglios sensitivos médios e grandes é relacionado estruturalmente ao VR-1 e não responde à capsaicina, ácido ou calor moderado, mas somente a temperaturas elevadas (52°C). Os ASICs são largamente expressos nos canais do sistema nervoso. DRASIC, uma variante de ASIC presente no subgrupo de neurônios sensitivos pequenos e grandes são também expressões no cérebro e na medula espinal. PH baixo pode evocar corrente interna em 80% a 100% dos neurônios dos gânglios sensitivos do rato. Pouco se sabe sobre a regulação do desenvolvimento destes canais<sup>2</sup>.

- *Canais de Na<sup>+</sup>.* Estudos *in vitro* com neurônios dos gânglios sensitivos de coelhos revelou que a função e regulação dos canais iônicos pode influenciar ampla gama de processos<sup>28</sup>. Os canais de Na<sup>+</sup> sensíveis à TTX (TTX-S) estão presentes em todos os neurônios sensitivos. O canal de Na<sup>+</sup> TTX-S, PN1 parece ser responsável pela corrente em neurônios médios e grandes dos gânglios sensitivos e outros canais TTX-S, NaN, Pna/6 e PN3 ocorrem em neurônios pequenos. Os NaNs estão localizados em neurônios sensitivos IB4 e FNDG. A subunidade TTX-S, RNAm a-III está presente nos neurônios

em desenvolvimento, mas não no adulto normal. Dentre os canais TTX resistentes (TTX-R), ou SNS, o SNS-1 ocorre nos neurônios sensitivos pequenos e médios, enquanto que o SNS-2 ocorre exclusivamente nos pequenos. Pouco se sabe sobre a regulação do desenvolvimento destes canais. O SNS e o PN3 podem ser detectados nos gânglios sensitivos no 15º dia de vida embrionária, enquanto que o SNS2 e o NaN estão presentes ao nascimento<sup>2</sup>.

• *Canais e novos receptores em nervos lesados.* Nos nervos lesados são recrutados vários canais que tornam as membranas hiperexcitáveis e induzem hiperalgesia e outros estados de dor crônica. Os canais TTX-R podem sustentar atividade prolongada durante a despolarização crônica. Os canais de Na<sup>+</sup> acumulam-se no local da axotomia ou lesão nervosa; nos nervos axotomizados há atenuação das correntes de Na<sup>+</sup> TTX-R e nos neurônios dos gânglios sensitivos há aumento de corrente TTX-S. Muitos dos efeitos da axotomia no neonato não são conhecidos.

• *Receptores canabinóides.* O tratamento com capsaicina neonatal destrói as fibras C e diminui o número de ligações de canabinóides (CB) no CPME. O RNAm-CB1 é identificado nos neurônios positivos para PGRC e SP dos gânglios sensitivos. A expressão dos receptores canabinóides no cérebro é muito maior no feto e no neonato que no adulto. A expressão é reduzida na medula espinal fetal e neonatal quando comparada com outras áreas nesta faixa de idade<sup>2</sup>.

### NEUROTRANSMISSORES

O PVI e a serotonina (5-HT) estão presentes entre a 8ª e 14ª sem/IG no feto humano. A SP é a mais presente em áreas associadas à nocicepção<sup>3</sup>. Isto traduz o conceito de que possa haver transmissão de estímulos nociceptivos no cérebro neonatal (Quadro 7).

**Quadro 7 - Desenvolvimento dos sistemas de estresse no feto humano** <sup>2,3</sup>

Estruturas	Sem/IG	Neurotransmissores
Paragânglios e medula suprarenal	10ª	Nor-adrenalina
Hipófise	15ª-18ª	ACTH, β-endorfina, fator de liberação de corticotrofina (FLC)
Hipófise	20ª	Secreção de β-endorfina e β-lipoproteína como reação à estimulação de FLC.
Córtex suprarenal	20ª	ACTH estimula liberação de cortisol
Hipotálamo	8ª	Dopamina, nor-adrenalina, 5-HT
Medula espinal/gânglios da raiz dorsal	8ª-16ª	Substância P, PGRC, somatostatina, PVI, neuricinina-A, 5-HT, neuropeptídeo Y, encefalinas.

• *Serotonina.* A 5-HT parece agir como sinal trófico no desenvolvimento do cérebro e na regulação de eventos morfogênicos. As mudanças nos níveis de 5-HT durante o desenvolvimento modificam a maturação da biossíntese de taquicinas e regulam a maturação dos neurônios nas áreas terminais do sistema serotoninérgico. Não há evidências diretas do envolvimento da 5-HT na supressão da dor nos neonatos humanos.

• *Opióides.* Há fortes evidências que sistemas opióides endógenos contribuam para os mecanismos analgésicos no período pós-natal precoce<sup>67,68</sup>, embora diferenças importantes na seletividade e sensibilidade sejam observadas quando comparadas aos adultos. Os péptides opióides surgem no cérebro do rato antes de seus receptores. A β-endorfina, a met-encefalina e a dinorfina são identificadas entre o 11º e 12º dias de vida embrionária e há ligação com o receptor m entre a 12º e 13º dias e com

o receptor κ entre o 13º e 14º dias e ligação do receptor δ ao nascimento<sup>79</sup>. A ligação receptor-opióide de alta afinidade eleva-se de 3 vezes nas primeiras 2 semanas pós-natais, correlacionando-se com o aumento de 40 vezes nas propriedades analgésicas dos opióides. Nos neurônios da rafe média do tronco encefálico e, nos neurônios do CPME, a encefalina não é expressa até o 20º dia de vida embrionária e ao 1º dia pós-natal. Os sítios de ligações dos receptores μ e κ surgem na medula espinal do rato no 15º dia de vida embrionária e, os sítios do receptor δ, somente após o nascimento. O neonato apresenta maior proporção de ligações do receptor μ no CPME que os adultos<sup>75</sup>. Os sítios de ligação do receptor μ são concentrados na lamina superficial do CPME do adulto. No primeiro dia pós-natal, as camadas mais profundas participam desta relativa elevada densidade e há mudança acentuada na sua distribuição durante o desenvolvimento<sup>61</sup>.



## Edição Especial

Na medula espinal jovem há densidade significativamente maior de receptores kappa, enquanto que ligações do receptor  $\delta$  estão ausentes até o fim da primeira semana pós-natal<sup>75</sup>.

• **GABA.** O sistema GABAérgico é o primeiro a se desenvolver; neurônios GABAérgico do córtex cerebral parece ter função mais trófica do que sináptica durante o desenvolvimento cerebral do feto. Nos estágios precoces do desenvolvimento, o ácido gama-aminobutírico (GABA) media a maioria das atividades excitatórias em várias regiões do cérebro, do 11º a 16º dia de vida embrionária. Na cultura de 90% de neurônios do CPME durando mais de uma semana, o GABA e glicina induziram aumento do  $Ca^{++}$  e despolarização. Este efeito reduz-se com a idade e mantém-se até o 30º dia de cultura<sup>92</sup>. O GABA está presente na medula espinal embrionária antes da sinaptogênese, indicando exercer papel semelhante à neurotrofina e como neuromodulador. É transitoriamente superexpresso no desenvolvimento da medula espinal durante as duas primeiras semanas pós-natais; cerca de 50% dos neurônios são GABA-positivos nesta fase e, somente 20% o são na 3ª semana pós-natal. Ao nascimento, os neurônios expressam duas formas de RNAm-GAD. O GAD65 e o GAD67 são distribuídos em todas as lâminas da medula espinal exceto, nos motoneurônios. Segue-se redução do número global de neurônios marcados com RNAm-GAD em todas as lâminas, particularmente na porção ventral da medula espinal. Há elevação transitória de sua expressão entre a 7ª e 14ª dias pós-natal seguido de declínio marcante no adulto<sup>84</sup>. O aparecimento de RNAm relacionado ao GAD paralelamente à expressão de marcadores neuronais é correlacionado com a expressão de RNAm-GABA, codificando subunidades do receptor  $GABA_A$  que despolarizam respostas ao GABA. O tratamento neonatal com capsaicina aumenta os níveis de RNAm-GAD67 na medula espinal pós-natal. O receptor complexo  $GABA_A$  é heteromérico e apresenta muitas trocas de sub-unidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . O RNAm de sub-unidades do receptor  $GABA$  são detectadas na medula espinal do rato no 14º dia de vida embrionária, mas há mudança na composição da sub-unidade durante o desenvolvimento pré e pós-natal. As sub-unidades  $\alpha_4$ ,  $\beta_1$  e  $\gamma_1$  mantêm sua expressão até o 17º dia de vida embrionária, mas são *down regulated* no adulto, as sub-unidades  $\alpha_5$ ,  $\beta_2$  e  $\gamma_3$  são apenas transitoriamente expressas no período embrionário tardio e pós-natal precoce e, as sub-unidades  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\beta_3$ , permanecem constantes. Os motoneurônios embrionários apresentam correntes GABA com amplitude aumentada quando comparada a correntes evocadas pela glicina. Entretanto, há aumento na condutância no período pós-natal com glicina sendo as correntes quase equalizadas na vida adulta. Uma forma nova de receptor de glicina com propriedades eletrofisiológicas e farmacológicas distintas surge na medula espinal no período pós-natal<sup>2</sup>.

## DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL

O eletroencefalograma (EEG) é classicamente muito silencioso, particularmente no neonato prematuro; atividade espicular intermitente é vista entre a 12ª e a 20ª sem/IG refletindo alguma extensão de integridade do córtex e dos circuitos tálamo-corticais. A manutenção da atividade inicia-se neste mesmo período. A atividade bilateral e sincrônica inicia-se ao redor da 25ª ou 26ª sem/IG e os ciclos vigília-sono são identificáveis na 30ª semana. Os componentes dos potenciais evocados corticais podem ser demonstrados a partir da 26ª sem/IG<sup>39</sup> (Quadro 8).

Quadro 8 - Desenvolvimento funcional do cérebro

Sem/IG	Desenvolvimento funcional do cérebro
8-20ª	Migração dos neurônios do córtex (desenvolve cortical)
20ª	Detectadas as primeiras espículas no EEG
26ª	Atividade simétrica e sincrona no EEG
30ª	Distinção de padrão vigília-sono no EEG
29ª	Deteção dos potenciais evocados

A maturação do sistema supressor da dor, portanto das vias rostro-caudais à medula espinal é fundamental para a reação apropriada de dor. Estas vias desenvolvem-se tardiamente. Nos ratos, são funcionais apenas na 2ª semana pós-natal devido, provavelmente ao desenvolvimento tardio das vias noradrenérgicas e serotoninérgicas e dos interneurônios da medula espinal<sup>39</sup>. Os reflexos vigorosos à estimulação dolorosa observados nos neonatos prematuros e a termo são provavelmente devidos à imaturidade dos sistemas supressores indicando que há menor controle da aferência de estímulos periféricos no sistema nervoso central nesta faixa de idade. Dados coletados de vários estudos deixam pouca dúvida quanto à capacidade dos neonatos em responder à estimulação dolorosa; entretanto tal ocorre de modo exagerado e inespecífico quando comparado com os adultos<sup>39</sup>.

Estímulos dolorosos induzem movimentos, incluindo reflexos de retirada, movimentos corporais ou mesmo vocalizações e atitudes frequentemente consideradas indicadoras de dor nos neonatos<sup>23</sup>. O primeiro reflexo motor, a inclinação da cabeça após toque na região perioral surge na 7ª sem/IG. As mãos são sensíveis ao toque na 10,5ª sem/IG e, os membros inferiores participam dos movimentos reflexos na 14ª sem/IG<sup>24,39,51</sup>. É importante notar que estas reações são reflexas e moduladas na medula espinal, ou seja irrelevante especular sobre sensação ou percepção da dor neste estágio<sup>64</sup>. Durante o 2º trimestre

de gestação, os movimentos tornam-se mais organizados e, no 3º trimestre, é possível distinguir os denominados estados de comportamento do feto que compreendem sono tranquilo, sono ativo, vigília tranquila, vigília ativa e variações diurnas. As habilidades sensoriais no feto são avaliadas, observando as respostas pela ultrasonografia ou alteração na frequência cardíaca (FC) a estímulos específicos. O feto responde à luz na 26ª sem/IG porque é capaz de aumentar a FC e realizar movimentos corporais. A audição é o sentido fetal mais bem estudado. Na 25ª sem/IG há resposta com susto imediato à estimulação acústica, enquanto que, na 20ª sem/IG, a resposta é mais alentecida e menos pronunciada. Há indicação de que os neonatos preferem o som da voz da própria mãe filtrado, para que se assemelhe ao som ouvido no útero. O neonato também parece lembrar da música que ouviu pela primeira vez no útero ao responder com um estado de vigília calma. A sensação vestibular é aparente a partir da 25ª semana de gestação, quando surge o reflexo postural (Quadro 9).

**Quadro 9 - Desenvolvimento das reações comportamentais reflexas no feto**

Sem/IG	Reações comportamentais
7ª	Inclinação da cabeça após estimulação tátil na região perioral
10ª	Mãos sensíveis ao toque
14ª	Início da participação dos membros inferiores
14-24ª	Movimentos mais organizados
24-28ª	Sono calmo, sono ativo, vigília calma, vigília ativa, variação diurna
25ª	Responde ao estímulo acústico, início da sensação vestibular
26ª	Responde à luz, expressão facial específica à dor

As expressões faciais, diferentemente dos movimentos corporais, podem refletir emoções específicas de dor na 26ª sem/IG<sup>23</sup>. As expressões faciais podem servir para análises objetivas dos subcomponentes que parecem ser similares aos observados nos adultos durante experiências dolorosas<sup>46</sup>. Análise detalhada dos reflexos elicitados pela estimulação do nervo trigêmeo mostrou que há rica variedade de reflexos faciais a vários estímulos somáticos semelhantemente ao observado nos estágios precoces da vida, sugerindo desenvolvimento precoce destes circuitos motores<sup>51</sup>. Estes movimentos são provavelmente mais coordenados pelos sistemas subcorticais, chamados de sistema motor emocional<sup>50</sup>. Reflete, provavelmente, o desenvolvimento destes circuitos inferiores do cérebro.

Procedimentos repetidos (lancetagem no calcanhar) diminuem o limiar do reflexo flexor nos neonatos e geram hiperalgesia secundária, desencadeando respostas comportamentais mais intensas, incluindo

retirada rápida do membro e movimentos corporais difusos e globais; em neonatos de menor idade gestacional verificou-se haver respostas mais vigorosas com pouca ou nenhuma habituação à repetição dos estímulos<sup>34,39</sup>. O nascimento prematuro não afeta o desenvolvimento do reflexo motor ou outras reações automáticas frente à dor. O movimento corporal é uma forma de comportamento doloroso que pode ser revertida com a administração de analgésicos. Aparentemente, a consciência cortical é funcional no neonato, o que é evidenciado pelos escores comportamentais como choro, expressão facial específica, capacidade de visualização e consciência espacial de objetos ou pessoas. Estas respostas indicam que áreas do cérebro destinadas às funções superiores estão ativas no período neonatal.

O sistema nervoso do neonato é mais plástico que o do adulto, porque o desenvolvimento normal é dependente da reorganização estrutural intrínseca e funcional. Portanto, o desenvolvimento do sistema nervoso não é linear, inclui vários estágios funcionais transitórios antes de alcançar o perfil adulto. Conhece-se relativamente pouco sobre o desenvolvimento do SNC de neonatos e de sua progressão ao estado adulto. Os sistemas inibitórios rostro-caudais do tronco encefálico tornam-se funcionais apenas após as primeiras semanas de vida pós-natal, apesar de seus axônios estarem presentes antes do nascimento, talvez devido aos baixos níveis de neurotransmissores ou à baixa atividade dos receptores o que torna possível haver maior sensibilidade fetal aos estímulos externos dolorosos que os lactentes mais velhos.

No neonato, as fibras C estabelecem contatos sinápticos na zona terminal da medula espinal<sup>32,33</sup>. A reação de retirada flexora no animal neonato pode ser provocada por estímulos mecânicos mais leves ou térmicos do que em crianças mais velhas. A amplitude do reflexo é muito maior nos indivíduos mais jovens. No neonato animal ou humano, a resposta é exagerada quando comparada à dos adultos<sup>8,34</sup> e os registros eletromiográficos mostram amplitude maior em neonatos com mais de 28 sem/IG. O reflexo de flexão cutânea (RFC) nos prematuros extremos, caracteriza-se pela extensão para contralateral dos membros superiores, especialmente quando a estimulação é repetida<sup>8</sup>. A estimulação mecânica repetida não nociceptiva, fenômeno que gera sensibilização, é mais marcante no neonato prematuro com menos de 32 sem/IG, o que reflete a hiperexcitabilidade da medula espinal neonatal e resulta no aumento da amplitude e do número de respostas e queda no limiar da atividade neuronal. A sensibilização dos neurônios do CPME do rato neonato à estimulação cutânea repetida das fibras A provavelmente corresponde ao mecanismo de sensibilização do reflexo flexor em neonatos mais jovens<sup>56</sup>. Os neonatos mais velhos exibem habituação à estimulação caracterizada por decréscimo no número de

## **Edição Especial**

---

respostas e limiar de excitabilidade normal<sup>8,34</sup>, similar à habituação do reflexo flexor que ocorre no adulto com medula espinal intacta ou dividida. O limiar do RFC é muito baixo em neonatos e eleva-se gradualmente com o progredir da idade gestacional<sup>33</sup>, refletindo o decréscimo gradual na excitabilidade da medula espinal e a reorganização das conexões<sup>55</sup>. A retirada flexora no neonato pode ser evocada pela estimulação tátil; a sensibilização pode ser induzida pela estimulação tátil repetida e, a inibição, pela estimulação tátil contralateral<sup>31,34,38</sup>. Todos estes fenômenos podem ser gerados em maior extensão por estimulação nociva. Há discriminação quantitativa, mas não qualitativa no processamento sensitivo espinal no neonato. A inibição contralateral do RFC é aparente no bebê jovem. A estimulação mecânica do membro oposto eleva o limiar do reflexo, similarmente ao que ocorre no adulto<sup>8</sup>.

O campo receptivo é muito maior nos neonatos e reduz-se com o progredir da IG<sup>8</sup>. Hipersensibilidade ou alodínea podem ser claramente demonstrados em neonatos prematuros extremos após lesão tecidual. O limiar do RFC evocada no pé lesado foi significativamente menor quando comparado com o lado contralateral, não lesado<sup>34</sup>.

O proto-oncogene *c-fos* é usado como marcador da atividade neuronal. Nos animais adultos, a estimulação dolorosa evoca expressão *c-fos* nas lâminas superficiais do CPME. Em ratos neonatos, a estimulação não-nociceptiva evoca expressão considerável de *c-fos* na lamina I e II do CPME<sup>55</sup>. Durante período relativamente longo de vida pós-natal, as fibras A $\beta$  ocupam e fazem contatos sinápticos na lâmina superficial do CPME lado a lado com as fibras C<sup>40</sup>. É possível que a despolarização subliminar das fibras C prepare a medula espinal para receber estímulos subseqüentes das fibras A $\beta$ , o que contribui para a aparente elevação dos impulsos da fibra A $\beta$  observada nos estágios precoces do desenvolvimento. Os neurônios do CPME apresentam atividade pós-descarga prolongada e ampliação do campo receptivo<sup>32</sup>. A ativação dos aferentes A de baixo limiar induz elevação na excitabilidade neuronal central que, no adulto é normalmente associada à atividade das fibras C de elevado limiar<sup>8</sup>. O aumento na excitabilidade central da fibra A no neonato pode ser decorrente da deficitária inibição rostro caudal<sup>32</sup> ou das diferenças na distribuição e na sensibilidade nos sistemas de neurotransmissores/receptores<sup>41</sup> ou da exuberância das terminações sinápticas das fibra A na medula espinal neonatal, induzindo ao crescimento e à formação de terminações sinápticas na substância gelatinosa que, no adulto é reservada exclusivamente para terminações das fibra C<sup>21,40</sup>. Uma conseqüência do aumento da excitabilidade e ativação da fibra A no neonato é a falta de seletividade e discriminação espacial nas suas vias dolorosas<sup>7</sup>.

A imaturidade funcional e anatômica do sistema nervoso é consideravelmente maior no encéfalo que na medula espinal. A resposta inteiramente integrada à dor com todos os elementos físicos, cognitivos e emocionais observados tardiamente não ocorre no neonato<sup>37</sup>. É provável que o neonato possa sentir dor mais intensamente que crianças maiores e adultos. Esta interpretação deve ser feita com muita cautela porque estes dados não esclarecem a natureza da dor visto como sofrimento em neonatos humanos ou animais. Conhece-se muito pouco sobre os aspectos supraespinais da nocicepção no neonato e menos ainda sobre a dimensão afetiva de suas experiências dolorosas.

Anand<sup>6</sup> propôs ampliação do conceito de dor da IASP que se ajustou aos seres incapazes do auto-relato. Considera que o termo nocicepção deve ser usado como substituto ao termo dor, primariamente com base no argumento de que organismos incapazes de auto-relatos não podem ter a consciência necessária para perceber a dor. Para o processamento dos estímulos dolorosos e percepção, a ativação das unidades supraespinais é necessária para que haja consciência do evento nociceptivo. A diferenciação entre “percepção” e “interpretação” da dor é fundamental nos estudos com hipóteses mecanicistas e descritivistas. Estes dois aspectos são relacionados temporal e causalmente e são dependentes da consciência e da atividade dos centros supraespinais. Consciência como conceito de ser, estabelece uma base para a percepção do ambiente externo e interno que depende das mudanças nos padrões da comunicação interneuronal no SNC<sup>85</sup>. Nas espécies inferiores, a consciência é rudimentar em comparação ao homem adulto e, sob a perspectiva evolucionária e integrada, a consciência é completa em si mesma e capaz de reconhecer e reagir ao ambiente externo e interno, sendo, portanto, provida de substrato para a percepção da dor. A percepção da dor depende de interações neuronais complexas que envolvem sistemas excitatórios e supressores<sup>5</sup>. Portanto, esta definição de consciência contemplaria todo ser com sistema nervoso em qualquer idade e independe de a espécie ser ou não humana.

Desta perspectiva, a dor seria sensação primária que protege o organismo de danos provenientes do ambiente externo ou interno e sua percepção não dependeria de experiências prévias<sup>6</sup>. A primeira experiência de lesão tecidual pode ser dolorosa tanto quanto as experiências subseqüentes<sup>46</sup>, exatamente como a visão e a audição são consideradas funcionais sem experiências prévias. A interpretação e o significado destas sensações desenvolver-se-ão de acordo com os fatores contextuais associados a cada experiência sensitiva.

A assistência médica de neonatos prematuros, especialmente os de peso extremamente baixo envolvem

intervenções dolorosas repetidas que ocorre em um contexto de estresse crônico, que pode causar dano no desenvolvimento de um sistema nervoso imaturo. Habitualmente, os eventos dolorosos, como as punções variadas ou cirurgias desencadeiam sinais fisiológicos e comportamentais de estresse e angústia em neonatos. Cirurgias em neonatos prematuros ou a termo inadequadamente anestesiados evocam respostas metabólicas e hormonais consideráveis, que podem estar associadas a flutuações hemodinâmicas, catabolismo e complicações pós-operatória<sup>3</sup>. Experiências dolorosas ocorridas nos períodos precoces de vida podem comprometer o comportamento futuro do ser humano.

Recentes estudos em animais correlacionados com neonatos humanos, revelam que não há elevação do limiar do RFC em neonatos normais com lesão na perna contralateral. Os achados são consistentes com os de Fitzgerald et al.<sup>34</sup>, que observaram redução prolongada no limiar cutâneo como resposta à estimulação repetida em neonatos nas unidades de tratamento intensivo. O fato de as reações ocorrerem contralateralmente à lesão reflete substancial modificação central “secundária”, que pode também ocorrer na excitabilidade dos neurônios da medula espinal. As modificações nas respostas do RFC neonatal refletem a mudança na intensidade do estímulo mecânico e são reguladas pelo desenvolvimento e pelo local da lesão tecidual. A redução nos limiares sensitivos cutâneos na perna contralateral à lesão demonstra que lesões relativamente discretas induzidas durante a execução de cuidados intensivos podem ter efeitos prolongados no sistema nervoso neonatal e constitui justificativa para a redução no número de procedimentos dolorosos (lancetagem, inserção de via intravenosa). Uma razão adicional para minimizar o número destas intervenções é que as respostas eletromiográficas à lancetagem são mais intensas do que a resposta à estimulação com filamentos de von Frey.

Há intenso desenvolvimento das vias nociceptivas durante o primeiro ano de vida e na infância, o que enfatiza a importância do aprimoramento das modalidades sensoriais e dos mecanismos celulares, sinápticos, moleculares e conexões intracorticais com o sistema límbico e áreas afetivas e associativas do córtex frontal, parietal e ínsula, que ocorre nestas fases no desenvolvimento plástico intenso e inerente do SNC. Isto sugere que as experiências dolorosas agudas ou repetidas vivenciadas no período pós e perinatal podem causar efeitos neurobiológicos prolongados na estrutura cerebral e nas futuras reações comportamentais de modo diferente do que ocorre nos jovens e adultos. Estas anormalidades também podem ocorrer no sistema nervoso periférico e resultar em alterações no limiar de dor e no comportamento que permanecem durante toda a vida. A imaturidade

justificaria algumas das reações imediatas à dor no neonato. Há decréscimo no limiar de sensibilidade aos 18 meses, alterações no temperamento aos 3 anos e escores elevados de somatização aos 3-4 anos em crianças com dor perinatal<sup>6</sup>. Os neonatos são muito mais sensíveis à dor que os lactentes (2-12 m).

O componente avaliativo da dor compreende o significado da dor. Este significado requer memória de dor. Não há, entretanto, prova evidente que a memória para dor esteja presente antes dos 6 meses de idade<sup>58</sup>. Não foi determinado se as reações nos fetos e nos neonatos são reflexas ou traduzem respostas corticais, pois, para sentir, há necessidade de consciência. Os bebês pré-termo e a termo apresentam habilidades cognitivas, coordenativas e associativas reacionais aos estímulos visuais e auditivos que reforçam a ocorrência de atividade cortical. De acordo a teoria darwiniana, as emoções são definidas como possuindo componentes biológicos, expressivos e afetivos<sup>58</sup>. A dor apresenta características emocionais, mas difere das outras emoções porque não perdura além do período de expressão da dor<sup>52</sup>. Para a ocorrência do componente emocional da dor é necessária ativação da memória ou existência de conceitos que formem as associações emocionais. As mensagens sensoriais que o neonato recebe podem ser tratadas somente de modo inconsciente. As lembranças e o aprendizado não são trazidas volitivamente à consciência porque o armazenamento é realizado via processo não compatível com o funcionamento do SNC do adulto em vigília. O cérebro evolui agregando novas capacidades, criando número cada vez maior de áreas operacionais e não necessita de programas inatos para memorizar funções específicas. No decorrer do desenvolvimento cerebral fetal, formam-se esquemas variáveis de conexões individualizadas entre os neurônios. Após o nascimento, ocorrem novas conexões neuronais como reação aos estímulos sensoriais que alcançam o encéfalo, mas são selecionadas certas combinações de conexões. A memória não seria uma réplica de uma imagem no cérebro, mas uma atividade que produz novas categorias de um passado reconstruído em função do presente. A estimulação ativa formas de traços que interferem nesta reconstrução, resultando na lembrança. Os neuropeptídeos veiculam informações via moléculas mensageiras, ligando corpo e mente e possibilitando o processamento e armazenamento de informações<sup>89,93</sup>. Não foi demonstrado haver interferência direta do componente emocional na dor em lactentes, apesar de haver assimetria no traçado do eletroencefalograma caracterizado por reação positiva e negativa ao sabor doce e azedo ou pela expressão emocional dos lactentes com 10 meses de vida à aproximação da mãe em relação a estranhos. Aos 7 meses, os lactentes podem combinar som com expressões faciais emocionais de felicidade e de tristeza.

## Edição Especial

---

### CONCLUSÃO

Avanços ocorridos nas últimas duas décadas sobre o conhecimento da neurobiologia do desenvolvimento do sistema nociceptivo demonstram que o feto reage aos estímulos nociceptivos com reações motoras, neurovegetativas, hormonais e metabólicas intensas desde estágios precoce da vida intrauterina. Estas reações são reflexas e freqüentemente não discriminativas devido à imaturidade do sistema nervoso. Além disto não há

elementos sobre a interação de componentes emocionais. Estímulos nocivos aplicados nos neonatos prematuros pode provocar efeitos adversos no desenvolvimento, fenômeno relacionado à qualidade ou ao nível do processamento encefálico. A dor ativa vários mecanismos subcorticais e respostas fisiológicas de estresse no feto muito antes do desenvolvimento das conexões tálamo-corticais. Entretanto, há ainda muitas lacunas e limitações na compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes ao processamento doloroso no sistema nervoso em desenvolvimento.

---

Okada, M., Teixeira, M.J., Tengan, S.K., Moraes, L.O. Development of the sensory nervous system. *Rev. Med.* (São Paulo), 80(ed. esp. pt.1):78-93, 2001.

**ABSTRACTS:** Development of the sensory nervous system. There are many evidences that the structural and functional processing of pain develop during the early comprehension phases of the fetal life. The knowledge of this subjects is necessary for a better comprehension of pain and of the analgesic attitudes.

**KEYWORDS:** Pain/physiology. Nociceptors/physiology. Nervous system/anatomy & histology. Gestational age.

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbot, F.V., Guy, E.R. Effects of morphine, pentobarbital and amphetamine on formalin-induced behaviors in rats: sedation versus specific suppression of pain. *Pain*, 62:303-12, 1995.
2. Alvarez, D.; Fitzgerald, M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurons during development and following peripheral axotomy. *Pain*, (6 Suppl.):S71-S85, 1999.
3. Anand, K.J.S., Hickley, P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl. J. Med.*, 317:1321-9, 1987.
4. Anand, K.J.S., Phil, D., Carr, D.B. Neuroanatomia, neurofisiologia e neuroquímica da dor do estresse e da analgesia em recém-nascidos. *Clin. Pediatr. Am. Norte*, 4:835-64, 1989.
5. Anand, K.J.S. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol. Neonate*, 73:1-9, 1998.
6. Anand, K.J.S. Long-term effects of pain in neonates and infants. In: WORLD CONGRESS ON PAIN, 8., Seattle, 1996. *Abstracts*. Seattle, IASP Press, 1996. p.110.
7. Andrews, K., Fitzgerald, M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, 56:95-101, 1994.
8. Andrews, K., Fitzgerald, M. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev. Med. Child Neurol.*, 41:696-703, 1999.
9. Attali, B., Saya, D., Vogel, Z. Pre and postnatal development of opiate receptor subtypes in rat spinal cord. *Dev. Brain Res.*, 53:97-102, 1990.
10. Audinat, E., Lambolez, B., Rossiev, J., Crepel, F. Activity-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit expression in rat cerebellar granule cells. *Eur. J. Neurosci.* 6:1792-800, 1994.
11. Baram, D., Smith, C., Stinson, S. Intraoperative etidocaine for reducing pain after laparoscopy tubal ligation. *J. Reprod. Med.*, 35:407-10, 1990.
12. Barr, G.A., Paredes, W., Erickson, K.L., Zukin, R.S. Kappa-opioid receptor mediated analgesia in the developing rat. *Dev. Brain Res.*, 29:145-52, 1986.
13. Barrett, G.L., Bartlett, P.F. The p75 growth factor receptor mediate survival or death depending on the stage of sensory neuron development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 9:6501-5, 1999.
14. Becker, C.M., Hoch, W., Betz, H. Glycine receptor heterogeneity in rat spinal cord during postnatal development. *EMBO J.*, 7:3717-26, 1988.
15. Begman, B.S. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions. *Dev. Brain Res.*, 34:245-63, 1987.
16. Beland, B., Alvares, D., Fitzgerald, M. Postnatal development of primary sensory subtypes in rats. In: BNA, NATIONAL MEETING EXTRACT, 5., 1999.
17. Blass, E.M., Cramer, C.P., Fanselow, M.S. The development of morphine induced antinociception in neonatal rats: a comparison of forepaw, hindpaw and tail retraction from a thermal stimulus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 44:643-9, 1993.
18. Catania, M.V., Landwehrmeyer, G.B., Testa, C.M., Standaert, D.G., Penney Jr, J.B., Young, A.B. Metabotropic glutamate receptors are differentially regulated during development. *Neuroscience*, 61:481-95, 1994.

19. Caterina, M.J., Rosen, T.A., Tominaga, M., Brake, A.J., Julius, D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 398:436-41, 1999.
20. Coggeshall, R.E., Pover, C.M., Fitzgerald, M. Dorsal root ganglion cell death and surviving cell numbers in relation to the development of sensory innervation in the rat hindlimb. *Dev. Brain Res.*, 82:193-212, 1994
21. Coggeshall, R.E., Jennings, E.A., Fitzgerald, M. Evidence that large primary afferent fibers make synaptic contacts in lamina II of neonatal rats. *Dev. Brain Res.*, 92:81-90, 1996.
22. Constantinou, J., Reynolds, M.L., Woolf, C.J., Safieh-Garabedian, B., Fitzgerald, M. Nerve growth factor levels in developing at skin: upregulation following skin wounding. *Neuroreport*, 5:2281-4, 1994.
23. Craig, K.D., Whitfield, M.F., Grunau, R.V., Linton, J., Hadjivavropoulos, H.D. Pain in preterm neonate: behavioral and physiological indices. *Pain*, 52:287-99, 1993.
24. De Vries, J.I.P., Visser, G.H.A., Prechtl, H.F.R. Fetal motility in the first half of pregnancy. In: Prechtl, ed. *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. Philadelphia, Lippincott, 1984. p.46-64.
25. Dray, A. Peripheral mediators of pain. In: Dickenson, A.H., Besson, J.M., ed. *The pharmacology of pain*. Handbook of experimental pharmacology. Berlin, Springer-Verlag, 1999. p. 21-42. (The Pharmacology of pain, v.130).
26. Elshamy, W.M., Emfors, P. A local action of neurotrophin-3 prevents the death on proliferating sensory neuron precursor cells. *Neuron*, 16:963-72, 1996.
27. Emfors, P., Henschen, A., Persson, H., Olsen, L. Expression of nerve growth factor mRNA is developmentally regulated after axotomy in rat spinal cord motoneurons. *Neuron*, 2:1605-13, 1989.
28. England, S., Bevan, S., Docherty, R.J. PGE<sub>2</sub> modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J. Physiol.*, 495:429-40, 1996.
29. Faber, E.S.L., Chambers, J.P., Brugger, F., Evans, R.H. Depression of A and C fibre-evoked segmental reflexes by morphine and clonidine in the in vitro spinal cord of the neonatal rat. *Br. J. Pharmacol.*, 120:1390-6, 1997.
30. Feldman, D.E., Knudsen, A. Experience dependent plasticity and the maturation of glutamatergic synapses. *Neuron*, 20:1067-71, 1998.
31. Fitzgerald, M. The contralateral input to the dorsal horn of the spinal cord in the decerebrate spinal rat. *Brain Res.*, 236:275-87, 1982.
32. Fitzgerald, M., Koltzenburg M -The function development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Dev. Brain Res.*, 24:261-70, 1986.
33. Fitzgerald, M. The prenatal growth of fine diameter afferents into the rat spinal cord-a transganglionic study. *J. Comp. Neurol.*, 261:98-104, 1987.
34. Fitzgerald, M., Millard, C., McIntosh, N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*, 39:31-6, 1989.
35. Fitzgerald, M. Development of pain mechanisms. *Br. Med. Bull.*, 47:667-75, 1991.
36. Fitzgerald, M. Development of pain pathways and mechanisms. In: Anand, K.J.S.; McGrath, P.J., ed. *Pain in neonates*. Amsterdam, Elsevier, 1993. p.19-37.
37. Fitzgerald, M., Anand, K.J.S. Developmental neuroanatomy and neurophysiology of pain. In: Schechter, N.L., Berde, C.B., Yaster, M., ed. *Pain in infants, children, and adolescents*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.11-31.
38. Fitzgerald, M. Neurobiology of fetal and neonatal pain. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. 3.ed. London, Churchill Livingstone, 1994. p.153-63.
39. Fitzgerald, M. Foetal pain: a update of current scientific knowledge. London, Department of Health, 1995.
40. Fitzgerald, M., Butcher, T.T., Shortland, P. Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *J. Comp. Neurol.*, 348:225-33, 1995.
41. Fitzgerald, M. Neonatal pharmacology of pain. In: Dickenson, A., Besson, J.M., ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1997. p. 447-60. (The pharmacology of pain, v.130).
42. Goedert, M., Stoeckel, K., Otten, U. Biological importance of the retrograde axonal transport of nerve growth factor in sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:5895-8, 1981.
43. Gold, M.S., Reichling, D.B., Shuster, M.J., Levine, J.D. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> current in nociceptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:1108-12, 1996.
44. Gonzales, D.L., Fuchs, J.L., Droge, M.H. Distribution of NMDA receptor binding in developing mouse spinal cord. *Neurosci. Lett.*, 151:134-7, 1993.
45. Guy, E.R., Abbott, F.V. The behavioral response to formalin pain in preweaning rats. *Pain*, 51:81-90, 1992.
46. Hadjivavropoulos, H.D., Craig, K.D., Grunau, R.E., Whitfield, M.F. Judging pain in infants: behavioral, contextual, and developmental determinants. *Pain*, 73:319-24, 1997.
47. Henderson-Smart, D.J., Pettigrew, A.G., Campbell, D.J. Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 308:353-7, 1983.
48. Hendrickson, M., Myre, L., Johnson, D.G., Matlak, M.E., Black, R.E., Sullivan, J.J. Postoperative analgesia in children: a prospective study of intermittent intramuscular injections versus continuous intravenous infusion of morphine. *J. Pediatr. Surg.*, 25:185-91, 1990.
49. Hokfelt, T., Zhang, X., Wiesenfeld-Hallin, Z. Messenger plasticity in primary sensory neurones following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci.*, 17:22-30, 1994.
50. Holstege, G. Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and non-limbic components. *Prog. Brain Res.*, 87:307-421, 1991.
51. Humphrey, T. Some correlations between the appearance of human fetal reflexes and the development of the nervous system. *Prog. Brain Res.*, 4:93-1355, 1964.
52. IZARD, C.E., Hembree, E.A., Dougherty, L.M., Coss, C.L. Changes in facial expressions of 2 to 19 months-old infants following acute pain. *Dev. Psychol.*, 19:418-26, 1983.

## Edição Especial

---

53. Jackman, A., Fitzgerald, M. The development of peripheral hindlimb and central spinal cord innervation by subpopulations of dorsal root ganglion cells in the embryonic rat. *J. Comp. Neurol.*, 1000:1000-01, 1999.
54. Jakowec, M.W.; Yen, L.; Kalb, R.G. In situ hybridization analysis of AMPA receptor subunit gene expression in the developing rat spinal cord. *Neuroscience*, 67:909-20, 1995.
55. Jennings, E., Fitzgerald, M. C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous stimulation. *Pain*, 68:301-06, 1996.
56. Jennings, E., Fitzgerald, M. Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: a fibre induced sensitisation. *J. Physiol.*, 509:859-67, 1998.
57. Johannesson, T., Becker, B.A. Morphine analgesia in rats at various ages. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 33:429-41, 1973.
58. Johnston, C.C., Stevens, B., Craig, K.D., Grunau, R.V.E. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two-and four month-old infants. *Pain*, 52:201-08, 1993.
59. Johnston, C. Development of psychological responses to pain in infants and toddlers. In: Schechter, N.L.; Berde, C.B., Yaster, M., ed. *Pain in infants, children, and adolescents*. 1993. p.65-85.
60. Kalb, R.G., Fox, A.J. Synchronized overproduction of AMPA, kainate, and NMDA glutamate receptors during human spinal cord development. *J. Comp. Neurol.*, 384:751-2, 1997.
61. Kar, S., Quirion, R. Neuropeptide receptors in developing and adult rat spinal cord: an in vitro quantitative autoradiography study of calcitonin gene-related peptide, neurokinins, m opioids, galanin, somatostatin, neurotensin and vasoactive intestinal polypeptide receptors. *J. Comp. Neurol.*, 354:253-81, 1995.
62. Khasabov, S.G.; Lopez-Garcia, J.Á.; King, A.E. Serotonin-induced primary afferent depolarization in vitro: the effects of neonatal capsaicin treatment. *Brain Res.*, 789:339-42, 1998.
63. Kuljis, R.O. Development of the human brain:the emergence of the neural substrate for pain perception and conscious experience. In: Beller, F.K., Weir, R.F., ed. *The beginning of human life*. Dordrecht, Kluwer Academic, 1994, p.49-56.
64. Lloyd-Thomas, A.R., Fitzgerald, M. Do fetuses feel pain? Reflex responses do not necessarily signify pain. *Br. Med. J.*, 313:797-98, 1996.
65. Maisonpierre, P.C., Belluscio, L., Friedman, B., Alderson, R.F., Wiegand, S.J., Furth, M.E., Lindsay, R.M., Yancopoulos, G.D. NT-3, BDNF and NGF in the developing rat nervous system: paralell as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*, 5:501-9, 1990.
66. Mari, E.; Gibson, S.J.; Polak, J.M.; Facer, P.; Springall, D.R.; Van Aswegen, G.; Aitchison, M.; Koltzenberg, M. Ontogeny of peptide- and amine-containing neurons in motor, sensory, and autonomic regions of rat and human spinal cord, dorsal root ganglia, and rat skin. *J. Comp. Neurol.* 266:332-359,1987.
67. Marsch, D.F. Epidural opioid analgesia in infant rats I: mechanical and carageenin and capsaicin. *Pain*, 100:200, 1999.
68. Marsch, D.F. Epidural opioid analgesia in infant rats II: responses to carageenin and capsaicin. *Pain*, 100:100:200, 1999.
69. Marsch, D.F. Opioid systems and the newborn. *Br. J. Anaesth.*, 79:787-95, 1998.
70. Mattheson, C.R., Carnahan, J., Urich, J.L., Bocangel, D., Zhang, T.J., Yan, Q. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is a neurotrophic factor for sensory neurons: comparison with the effects of the neurotrophins. *J. Neurobiol.*, 32:22-32, 1997.
71. McDowell, J., Kitchen, I. Development of opioids systems: peptides, receptors and pharmacology. *Brain Res.*, 12:397-421, 1987.
72. McMahon, S.B.; Bennett, D.L.H. Growth factors and pain. In: Dickenson, A.H.; Besson, J.M., ed. *The pharmacology of pain*. Berlin, Springer-Verlag, 1997. p.135-65. Handbook of Experimental Pharmacology, v.130).
73. Merighi, A., Polak, J.M., Theodosis, D.T. Ultrastructural visualization of glutamate and aspartate immunoreactivities in the rat dorsal horn, with special reference to the colocalization of glutamate, substance P and calcitonin-gene related peptide. *Neuroscience*, 40:67-80, 1991.
74. Molliver, D.C., Wrigth, D.E., Leitner, M.L., Parsadanian, A.S., Soster, K., Wen, D., Yan, Q., Snider, W.D. IB4-binding DRG neurons switch form NGF to GDNF dependence in early postnatal life. *Neuron*, 19:849-61, 1997.
75. Rahman, W., Dashwood, M.R., Fitzgerald, M., Aynsley-Green, A., Dickenson, A.H. Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia. *Res. Brain. Res.*, 108:239-54, 1998.
76. Reichardt, L.F., Farinas, I., Eemfors, P., Carrol, P. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous systems and loss of limb proprioceptive afferents A role for BDNF in mechanosensation. *Nat. Neurosci.*, 77:220-63, 1997.
77. Reynolds, M.L., Fitzgerald, M. Neonatal sciatic nerve sections results in TMP but not SP bor CGRP depletion from the terminal field in the dorsal horn of the rat: the role of collateral sprouting. *Neuroscience*, 51:191-202,1992.
78. Reynolds, D.B., Fitzgeald, M. Long term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J. Comp. Neurol.*, 35:487-98, 1995.
79. Rius, R.A., Barg, J., Bem, W.T., Coscia, C.J., Loh, Y.P. The prenatal development profile of expression of opioid peptides and receptors in the mouse brain. *Rev. Brain. Res.*, 58:237-41,1981.
80. Rosant, J. Manipulating the mouse genome:implications for neurobiology. *Neuron*, 2:323-34, 1990.
81. Sales, N., Charnay, Y., Zajacjm, Dubois, P.M., Roques, B.P. Ontogeny of m and d opioid receptors and neural endopeptidase in human spinal cord:na autoradiographic study. *J. Chem. Neuroanat.*, 2:179-88, 1989.
82. Schulte, F.J. Neurophysiological aspects of brain development. *Mead. Johnson Symp. Perinat. Edv. Med.*, 6:38-47, 1975.

83. Snider, W.D., Silos-Santiago, I. Dorsal root ganglion neurons require functional neurotrophin receptors for survival during development. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 6:351-403, 1999.
84. Somogyi, R., Wen, X., Ma, W., Barker, J.L. Developmental kinetics of GAD family mRNAs parallel neurogenesis in the rat spinal cord. *J. Neurosci.*, 15:2575, 1995.
85. Sperry, R.W. Changing concepts of consciousness and free will. *Percept. Biol. Med.*, 20:9-19, 1976.
86. Torres, F., Anderson, C. The neonatal EEG of the human newborn. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2:89-103, 1985.
87. Tsou, K., Brown, S., Sanudo-Pena, M.C., Walker, J.M. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83:393-411, 1998.
88. Vanhatalo, S., Nieuwenhuizen, O.V. Fetal pain? *Brain Dev.*, 22:145-50, 2000.
89. Veloso, A.F. Desenvolvimento intelectual da criança de 0 a 6 anos. Campanha de Prevenção das Deficiências, v. 1, 1998 p. 23-29.
90. Volpe, J.J. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. In: *Neurology of the newborn*. Philadelphia, Saunders, 1995. p.43-90.
91. Wagstaff, M.J., Collaco-Moares, Y., Smith, J., De Belleruche, J.S., Coffin, R.S., Lachtman, D.S. Protection of neural cells from apoptosis by Hsp27 delivered with a herpes simplex virus-based vector. *J. Biol. Chem.*, 274:5061-9, 1999.
92. Wang, J., Reichling, D.B., Kyzozis, A., MacDermott, A.B. Developmental loss of GABA- and glycine-induced depolarization and Ca<sup>2+</sup> transients in embryonic rat dorsal horn neurons in culture. *Eur. J. Neurosci.* 6:1275-80, 1994.
93. Wilhein, J. Panorama atual do estudo do psiquismo pré e perinatal e sua importância para a psicanálise. In: *Progressos em psicoterapia psicanalítica*. São Paulo, Universidade de São Paulo, Instituto de Psicologia da USP, 1998.
94. Windh, R.T., Kuhn, C.M. Increased sensitivity in an antinociception in the neonatal rat despite weaker receptor-guanyl nucleotide protein coupling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273:1353-60, 1995.
95. Yip, H.K., Rich, K.M., Lampepa, Johnson Jr., E.E.M. The effects of nerve growth factor and its antiserum on the postnatal development and survival after injury of sensory neurons in rat dorsal root ganglia. *J. Neurosci.*, 4:2986-92, 1984.
96. Yu, T., Scully, S., Yu, Y., Fox, G.M., Jing, S., Zhou, R. Expression of GDNF family receptor components during development implications in the mechanisms of interaction. *J. Neurosci.*, 18:4684-96, 1998.
97. Zhong, J., Carrozza, D.P., Williams, K., Pritchett, D.B., Molinoff, P.B. Expression of mRNAs encoding subunits of the NMDA receptor in developing rat brain. *J. Neurochem.*, 64:531-39, 1995.