

Divulgação Científica

1. COVID-19 e o desafio da telessaúde

A pandemia da COVID- 19 levou à mudança repentina dos centros de saúde em todo o mundo. A assistência em Saúde antes universal, agora se concentra no manejo dos infectados e nos casos emergenciais. O desvio dos recursos planejado, como cancelamento de cirurgias, e o não planejado, como falta de medicamentos e colapso dos sistemas de saúde, impactam na vida de milhões de pessoas que sofrem com a dor crônica.

Essa inacessibilidade ao tratamento leva o paciente com dor ao maior risco de desenvolver depressão e pensamentos suicidas acarretando em aumento do índice de morbidade no mundo. Além disso, pessoas que sofrem com dor apresentam maior probabilidade de desenvolver a infecção por COVID-19, ademais os problemas posteriores causados pelo falta das terapias vivenciadas atualmente.

A fim de minimizar os danos e prover aos pacientes o tratamento, observa-se o crescimento do uso da telemedicina, que até então era conduzida de forma gradual, em nível de teste, debatendo-se suas barreiras e qualidades. Várias são as modalidades desta ferramenta, como por exemplo, a Ehealth que objetiva a pesquisa e estudos contando com literatura e vigilância em saúde. A mHealth que é caracterizada pelo uso de aplicativos de assistência em Saúde que os próprios pacientes usam em seus dispositivos eletrônicos, e diversas outras medidas como realidade virtual e aumentada.

A fim de alcançar mais pessoas, busca-se primeiro o meio mais difundido e menos oneroso, o telefone. Por meio de mensagens, telefonemas ou videoconferência, pacientes e profissionais da saúde podem compartilhar experiências e dados que auxiliam no gerenciamento da dor. Sistemas como o PAINOUT da Europa já utilizam desta estratégia para avaliações e revisões de consulta possibilitando até mesmo a aplicação de autoexame aos pacientes, embora este possua suas limitações.

Algumas evidências já demonstram otimismo quanto à aplicação da telemedicina, como por exemplo, crianças e adolescentes relataram melhora da dor decorrente de artrite, doença falciforme e outras formas, por meio de terapias remotas ou aplicativos. Outros estudos revelam a diminuição da intensidade da dor e da angústia através da telessaúde. Ainda assim, este método deve ser visto com cautela, haja vista o crescimento desenfreado do desenvolvimento de softwares com qualidade e segurança questionáveis.

Embora promissora, esta técnica ainda possui pouca evidência na literatura acerca dos danos que podem ser provocados pela mesma. Além disso, a telemedicina enfrenta outro paradigma: a acessibilidade, principalmente a idosos e pessoas

portadoras de deficiência. Estudos também demonstram que esta técnica é inferior quando comparada a consultas presenciais com o profissional de saúde.

Assim, conclui-se que a interrupção do tratamento da dor terá consequências futuras significativas à vida dos pacientes. A telessaúde pode auxiliar na prestação de serviços em saúde e no manejo do estresse emocional desenvolvido em tempos de pandemia. Ao término desta crise, será possível visualizar melhor as informações colhidas nesta experiência como uma maneira de entender o que de fato funciona ou não.

Referência: Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams ACC. *Pain*. 2020; 161(5):889-893.

Alerta submetido em 13/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Giovanna França Alves.

2. A massagem Thiele piora a dor em pacientes com síndrome da bexiga dolorosa não ulcerativa

Utilizada para melhorar o desconforto ou dor causados durante o sexo, a massagem Thiele tem como principal objetivo o fortalecimento de músculos do assoalho pélvico e pode ser comparada às técnicas de pompoarismo. Pesquisadores egípcios investigaram recentemente o impacto da massagem Thiele como monoterapia em pacientes com síndrome da bexiga dolorosa não-ulcerativa.

Foram selecionadas 40 pacientes do sexo feminino que receberam a massagem inicialmente realizada por uma fisioterapeuta e, em seguida, receberam treinamento para autoaplicação. Na segunda etapa, as pacientes realizaram sessões autoadministradas em casa duas vezes por semana, sendo acompanhadas semanalmente para avaliações no consultório. Antes e depois do tratamento foram aplicados questionários quanto à intensidade da dor, sintomas de cistite e função sexual. Na última consulta de acompanhamento, as pacientes referiram mais dor, em relação aos níveis medidos antes das sessões de massagem, indicando piora do problema. Todos os domínios avaliados pioraram, exceto função sexual, que não foi alterada. Com base nos resultados desse estudo, a massagem Thiele não parece ser boa opção terapêutica para a síndrome da bexiga dolorosa não-ulcerativa.

Referência: El-Hefnawy AS, Soliman HMM, Abd-Elbary SOM, Shereif WI. Long-standing nonulcerative bladder pain syndrome: Impact of Thiele massage on bladder and sexual domains. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(2):123-127. doi:10.1111/luts.12291

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Gessica Sabrina Assis Silva.

3. Uma luz na escuridão - a terapia a laser como um tratamento alternativo para a dor

É muito provável que você já tenha visto um dispositivo de laser; talvez você até mesmo tenha um em forma de chaveiro. O que muita gente não sabe é que esta tecnologia tem várias aplicações além de fazer o seu gato correr em círculos enquanto destrói a casa. Alguns destes usos se tornaram bastante populares, como a depilação a laser e a remoção de tatuagens. Mas você sabia que a terapia a laser pode ajudar no controle da dor?

A terapia com laser de baixa potência, conhecida como fotobiomodulação, foi proposta em 1968 pelo médico húngaro Endre Mester. A fotobiomodulação pode ser útil na cicatrização de feridas, regeneração muscular e no tratamento da dor. Mas como isso é possível? Acredita-se que as células conseguem absorver a energia do laser por meio de moléculas especiais que podem interagir com a luz, denominadas cromóforos. O resultado é uma mudança no metabolismo da célula, que passa a produzir substâncias que são responsáveis pelos efeitos benéficos.

Um estudo realizado por pesquisadores do Brasil, Noruega e Suécia avaliou o efeito da fotobiomodulação em pacientes que sofriam de dor lombar crônica não específica. Metade dos participantes recebeu aplicações de laser na região lombar, enquanto os demais receberam uma aplicação falsa (grupo placebo). Aqueles que foram tratados com laser relataram menores níveis de dor em relação aos não tratados. O efeito analgésico foi associado à diminuição nos níveis plasmáticos de prostaglandina E2, uma das principais substâncias envolvidas na dor e que está elevada em pacientes com dor lombar não específica. Por ser um tratamento seguro e eficaz, é possível que no futuro a fotobiomodulação seja cada vez mais utilizada no tratamento da dor.

Referência: Tomazoni SS, Costa LOP, Joensen J, et al. Photobiomodulation Therapy is Able to Modulate PGE2 Levels in Patients With Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Lasers Surg Med.* 2020.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Pedro Santana Sales Lauria.

4. Compreendendo a prescrição de opioides

A dor crônica é classificada como uma dor com persistência superior a 3 meses, e sua incidência aumenta conforme a idade, chegando a 62% em pessoas com mais de 70 anos. Devido a isso, o uso de opioides vem aumentando para o alívio da dor. Entretanto seu uso ao longo do tempo se torna limitado e de alto risco, pois seu uso gera diversos efeitos colaterais e até riscos de vida. Isto se torna um problema mundial, já que atualmente enfrentamos um aumento global da população de idosos, sendo assim importante aprender mais sobre as tendências e padrões nos quais os opioides são atualmente prescritos para pacientes idosos de diferentes faixas etárias.

Devido a isso, o objetivo do grupo de pesquisa do Dr. van Dijk na Holanda foi compreender o aumento da prescrição de opioides a idosos e a diferença de resposta entre os diferentes pacientes. Para isso foram usados dados de pacientes entre 2005 a 2017, obtidos no banco de dados de atenção primária, já que pacientes com dor crônica são tratados por médicos do atendimento primário. Os pacientes foram separados em três faixas etárias (65-74, 75-84 e ≥ 85 anos) e depois de foram feitas análises descritivas para compreender a tendência das prescrições de opioides, a duração do uso e também os efeitos obtidos com o tratamento. No estudo foram avaliados mais de 280.000 pacientes.

O estudo deste grupo holandês demonstrou primeiramente que mais de 50% dos pacientes que tiveram prescrição de opioides eram do sexo feminino. Além disso, só em 2017 o uso de opioides foi de 32.287, mostrando um aumento em comparação aos outros anos. O aumento de idosos que receberam pelo menos uma prescrição para uso de opioides aumentou gradualmente de 2005 a 2017, sendo que quanto mais velho o paciente, maior a chance dele receber uma prescrição de uso de opioides, principalmente quando se tratava de opioides considerados fortes. Dentro deste grupo, em 40% dos pacientes o uso acabava se tornando crônico.

O trabalho conseguiu fazer uma correlação entre os tipos de dor e a prescrição de opioides, demonstrando que os opioides considerados fortes são prescritos principalmente quando se é diagnosticado dor musculoesquelética (os três principais diagnósticos específicos foram sintomas nas costas, lombalgia e síndrome das costas com dor irradiante). Entretanto, em segundo lugar de prescrição há diferença entre grupos mais novos e mais velhos de pacientes. Em grupos mais novos, a prescrição se dá quando há relação com a dor relacionada ao câncer; já para grupos mais velhos, o segundo lugar de prescrição de opioides está relacionado a diagnósticos menos específicos de dor. A prescrição de dois ou mais opioides é muito mais recorrente em grupos mais velhos de pacientes comparado aos mais novos, chegando a 70% dos pacientes com mais de 85 anos com prescrição de opioides fortes. Mais de 30% de todos os idosos usam opioides fortes cronicamente (mais de 3 meses). Entretanto de 2012 a 2017 houve uma redução da prescrição para pacientes com mais de 80 anos.

Em resumo, o trabalho demonstrou que as taxas de prescrição de opioides fortes aumentaram na última década, mas que existem diferenças entre as faixas etárias no que se refere à prescrição de opioides. Além do aumento da frequência de prescrição de opioides com o aumento da idade, há também maior prescrição de opioides fortes e maior duração do tratamento em pacientes idosos, apesar dos maiores riscos de danos entre estes pacientes. Devido à alta prevalência de uso crônico, é importante monitorar o paciente durante todo o tratamento e avaliar criticamente o início e a continuação das prescrições de opioides.

Referência: Weesie YM, Hek K, Schermer TRJ, Schellevis FG, Leufkens HGM, Rook EJ, van Dijk L. Use of Opioids Increases With Age in Older Adults: An Observational Study (2005-2017). *Front Pharmacol.* 2020; 11:648.

Alerta submetido em 10/06/2020 e aceito em 16/06/2020.

Escrito por Alexandre Gomes de Macedo Maganin.

5. Maior tolerância à dor provocada pelo uso de palavrões

O uso de xingamentos mostrou-se benéfico ao aumentar a tolerância à dor. Teorias explicam esse efeito por ativação autonômica pelo estresse e emoção provocada, mas também por ativação de diferentes regiões cerebrais que reduzem a dor após desvio da atenção, ou seja, após uma distração que pode acontecer ao conhecer algo novo ou engraçado.

Dessa forma, este estudo inglês com 92 participantes avaliou o uso de um xingamento convencional "fuck", dois novos xingamentos "fouch" e "twizipipe" e uma palavra neutra sobre limiar e tolerância à dor, testando relação com aspectos psicológicos como emoção, humor e distração, frequência cardíaca (testando a suposta ativação autonômica) e escore de percepção de dor, durante teste de mergulho da mão em água gelada, mantida em temperatura de 3 a 5 °C.

A análise demonstrou que o limiar e a tolerância à dor ($p = <0,001$) era aumentado para a palavra "fuck" em relação à palavra neutra. Porém, o mesmo não ocorreu para "fouch" e "twizipipe"; estes podem não gerar a mesma emoção que um xingamento convencional, uma vez que não remetem ao caráter punitivo de xingar na infância. As outras variáveis, percepção da dor e frequência cardíaca, não sofreram alterações pela pronúncia das palavras. Os aspectos emocionais também não foram considerados como mediadores para os efeitos analgésicos do uso de xingamentos.

Assim, apesar da maneira como xingar promove um certo alívio na dor não ter sido esclarecido, o estudo reafirma achados anteriores sobre os efeitos do uso de xingamentos aumentando tolerância à dor e apresenta uma nova descoberta ao também apresentar o aumento para limiar de dor. Contudo, os novos palavrões não exerceram a mesma resposta no limiar ou tolerância à dor, apesar de terem alterado a resposta emocional dos indivíduos ao dizê-las.

Referências: Stephens R, Robertson O. Swearing as a Response to Pain: Assessing Hypoalgesic Effects of Novel "Swear" Words. *Front Psychol.* 2020; 11:723.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 16/06/2020.

Escrito por Amanda Paula Mendonça da Costa.

Ciência e Tecnologia

6. Polimorfismo no gene ABCB1 e o tratamento da dor neuropática

A dor neuropática afeta cerca de 7 a 10 % das pessoas ao redor do mundo e a resposta terapêutica frente aos fármacos utilizados é diferenciada em cada organismo, já que a informação genética de um indivíduo pode influenciar diretamente na eficácia do tratamento medicamentoso. Por isso um grupo de pesquisa no Canadá publicou em 2020 um estudo que buscou relacionar a eficácia

da terapia combinada de nortriptilina, um antidepressivo tricíclico, e morfina, um opioide, com o genótipo de 25 pessoas com dor neuropática.

Apenas o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) rs1045642 do gene ABCB1 foi associado com a combinação desses medicamentos. Essa variação genética se caracteriza pela troca de Citosina por Timina em uma posição específica do DNA. Esse gene codifica a glicoproteína P, que é um transportador de membrana que depende da ligação de ATP para realizar o efluxo de diversos fármacos, inclusive a nortriptilina e a morfina.

Foi mostrado no artigo que a presença do alelo C no SNP rs1045642 promoveu uma expressiva redução da dor e dos locais doloridos no corpo dos pacientes que foram submetidos ao tratamento combinado. A presença do alelo C não reproduziu o mesmo desfecho quando os fármacos citados acima foram administrados separadamente.

Este é o primeiro trabalho que testa marcadores genéticos em um cenário de combinação de fármacos e manejo na dor crônica. Os resultados obtidos são promissores e preveem uma nova ferramenta para oferecer uma farmacoterapia mais individualizada e que promova maior controle dos sintomas dessa condição clínica.

Referência: Benavides R, Vsevolozhskaya O, Cattaneo S, Zaykin D, Brenton A, Parisien M, Verma V, Khoury S, Gilron I, Diatchenko L. A functional polymorphism in the ATP-Binding Cassette B1 transporter predicts pharmacologic response to combination of nortriptyline and morphine in neuropathic pain patients. *Pain*. 2020; 161(3):619-629.

Alerta submetido em 15/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Maria Cecília Euclides de Oliveira.

7. Dor na endometriose por ativação do receptor P2RX-3 envolve fatores de transcrição ATF3 e AP-1

A endometriose é caracterizada pela presença do endométrio, tecido que reveste a cavidade uterina, em regiões fora dessa cavidade, como ovários, tuba uterina e intestinos, o que pode causar inflamação, resultando em dor pélvica, um sintoma comum. Sabe-se que há infiltração de fibras nervosas nociceptivas no local, que conduzem informações do dano tecidual nas lesões endometrióticas. O corpo celular destas fibras está no gânglio da raiz dorsal da medula espinal (GRD) onde faz conexões com outros neurônios para levar a informação ao cérebro, onde será interpretada como dor.

Shaojie Ding e colaboradores vêm realizando estudos em humanos e animais para investigar a endometriose. Em anos anteriores, constatou que mulheres com endometriose apresentavam grande expressão de P2RX3 nas lesões endometrióticas, o que se correlacionou com a intensidade da dor. O P2RX3 é um receptor de adenosina trifosfato (ATP) que age como um canal iônico de cátions, ou seja, permite a passagem de íons positivos para o interior do neurônio contribuindo para sua despolarização e condução da informação nociceptiva. Diante das

observações nas mulheres, o grupo resolveu aprofundar suas investigações em modelos animais.

Em modelo para endometriose em ratas foi observada superexpressão de P2RX3 no GRD e nas lesões endometrióticas, o que foi correlacionado positivamente à intensidade da dor. Portanto, o P2RX3 poderia estar envolvido na hiperalgesia na endometriose, isto é, no aumento da sensibilidade à dor.

Mas como a endometriose aumenta dos níveis de P2RX3 nas células? Acredita-se que seja através de vias de sinalização que levam à ativação do fator de transcrição 3 (ATF-3) e da proteína ativadora 1 (AP-1); essas duas proteínas são fatores de transcrição, ou seja, auxiliam no controle da expressão gênica na célula. Ademais, em cultura celular (in vitro) com células F11, que são parecidas com as células do GRD, a molécula de ADP (adenosina di-fosfato- o ATP) é capaz de ativar essas vias de sinalização.

Seria possível reduzir os níveis de expressão de P2RX3 e, assim, atenuar a hiperalgesia? Pelo menos em ratos parece que sim, pois o uso de inibidores P2RX3 reduziu a hiperalgesia. Para reduzir a expressão de P2RX3 é possível utilizar um inibidor da c-JUN quinase (o SP600125), uma proteína que faz parte do complexo AP-1; o inibidor demonstrou ser eficiente tanto in vitro (em células F11) quanto in vivo (em ratos), reduzindo a hiperalgesia e a expressão de ATF3 e P2RX3. O SP600125 se mostrou muito eficaz quando foi administrado em ratos em nanopartículas de lipossomas e ácido esteárico oligossacarídeo quitosano (CSOSA/LPs). A vantagem de usar essas nanopartículas é que elas proporcionaram uma maior concentração da droga nas lesões endometrióticas e, portanto, teriam menos efeitos colaterais.

Desse modo o P2RX3 parece ser um potencial alvo terapêutico para redução da dor relacionada a lesões endometrióticas.

Referência: Ding S, Yu Q, Wang J, et al. Activation of ATF3/AP-1 signaling pathway is required for P2RX3-induced endometriosis pain [published online ahead of print, 2020 Apr 18].

Alerta submetido em 28/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Laura Colete Cunha.

8. A proteína PI16, produzida por fibroblastos, está envolvida na fisiopatologia da dor neuropática

Os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática são complexos e ainda não totalmente compreendidos. Em modelos experimentais de dor crônica há aumento da expressão de diversas proteínas, incluindo algumas que não tem papel conhecido na dor, como é o caso do inibidor de peptidase 16 (PI16), uma proteína produzida principalmente por fibroblastos. Pesquisadores da Universidade do Texas, EUA, realizaram uma série de estudos objetivando aprofundar o conhecimento acerca do papel da PI16 na dor neuropática.

Os pesquisadores demonstram que animais com neuropatia apresentam aumento da proteína PI16 em fibroblastos do gânglio da raiz dorsal (GRD) e nervo isquiático.

Uma importante constatação foi que a PI16 não se expressa em neurônios ou células da glia nesses tecidos. Interessantemente, o estudo mostrou que camundongos que não expressam a PI16 (camundongos knock-out, PI16^{-/-}) não exibem as reações comportamentais de dor neuropática. Esses resultados levantaram a seguinte questão: será que os fibroblastos, secretando PI16, participam da fisiopatologia da dor neuropática? Para responder a essa pergunta, inicialmente realizaram testes *in vitro* e depois em modelo de neuropatia. Demonstraram que fibroblastos em cultura secretam PI16 quando estimulados, assim como identificaram a presença de PI16 em organelas sintetizadoras e em vesículas secretoras dos fibroblastos. Estudos adicionais indicaram os possíveis mecanismos envolvidos. Ao comparar o perfil de expressão gênica no GRD e nervo isquiático de animais controle e PI16^{-/-}, uma série de genes que ativam a migração de células imunes e resposta inflamatória foram modulados. Além disso, a análise por imagem confirmou a ocorrência de um número menor de células do sistema imunológico no GRD e nervo de animais PI16^{-/-}. Considerando que as interações neuroimunes são envolvidas na fisiopatologia da dor neuropática, esse pode ser um importante mecanismo da PI16.

Portanto, os resultados deste estudo descrevem o envolvimento da PI16 e dos fibroblastos, uma célula até então não relacionada às dores crônicas, no processo de estabelecimento da dor neuropática. A partir destes achados, uma nova via fisiopatológica das neuropatias pode ter sido descoberta, além da identificação de um potencial alvo farmacológico para o manejo de dores neuropáticas crônicas.

Referência: Singhmar P, Trinh RTP, Ma J, et al. The fibroblast-derived protein PI16 controls neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(10):5463-5471.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Renan Fernandes do Espírito Santo.

9. A relação entre a magnitude da dor articular e a composição da microbiota gastrointestinal em pacientes com osteoartrite de joelho

A osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa cujo principal sintoma clínico é a dor. Embora OA seja atribuída principalmente a fatores mecânicos e predisposição genética, os processos inflamatórios contribuem fundamentalmente para o seu desenvolvimento e manutenção.

Níveis elevados de endotoxina bacteriana no sangue ou no líquido sinovial de pacientes com OA estão associados a quadros clínicos mais graves da doença. Bactérias gastrointestinais produzem uma ampla gama de moléculas bioativas, das quais algumas são secretadas dentro de vesículas que podem transportar seu conteúdo para sítios teciduais distantes de seus locais de origem. Cientistas holandeses realizaram um estudo populacional para investigar a relação entre a microbiota intestinal e os níveis de dor no joelho em pacientes com OA.

Esse estudo de coorte populacional incluiu mensuração dos níveis de dor de 1427 participantes. O estudo relatou uma correlação positiva entre a abundância intestinal de *Streptococcus spp* e os níveis de dor no joelho em pacientes com OA.

Essa correlação permaneceu relevante mesmo quando levado em consideração outros fatores interferentes tais como tabagismo, ingestão de álcool, uso de medicamentos orais ou o índice de massa corporal (IMC). Esse estudo sugere uma possível influência da microbiota intestinal na magnitude da dor em pacientes com OA e, potencialmente, também na dor associada a outras condições inflamatórias. Referência: Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. Nat Commun. 2019;10(1):4881.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Diego Francisco de Agnelo Silva.

10. Celecoxibe reduz a vasodilatação e ativação de macrófagos na dura-máter e na pia-máter na enxaqueca experimental

A enxaqueca é um distúrbio primário de dor de cabeça que aflige parcela significativa da população. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) possuem aplicação clínica para o tratamento dessa doença, embora os mecanismos específicos para a redução dos sintomas ainda sejam pouco esclarecidos. Um estudo realizado por pesquisadores de Massachusetts buscou investigar os mecanismos do celecoxibe, um AINE inibidor seletivo da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), envolvidos no seu efeito terapêutico durante a enxaqueca.

Os pesquisadores utilizaram um modelo experimental de enxaqueca em roedores e avaliaram os efeitos do tratamento com celecoxibe sobre diferentes eventos vasculares e inflamatórios associados à enxaqueca. Utilizando técnicas avançadas de microscopia, o estudo demonstrou que o celecoxibe reduz a vasodilatação das artérias da dura-máter e reduz a ativação de macrófagos na dura- e pia-máter. Como a ativação de macrófagos ocorre precocemente na pia-máter, o estudo sugere que o fármaco previne a ativação dessas células na dura-máter, enquanto inibe macrófagos já ativados na região pial. Dessa forma, os achados indicam que os efeitos terapêuticos do celecoxibe na dor de cabeça associada à enxaqueca envolvem, além da redução da vasodilatação arterial na dura-máter, a redução da ativação macrofágica na dura-máter e na pia-máter.

Referência: Schain AJ, Melo-Carrillo A, Ashina S, Strassman AM, Burstein R. Celecoxib reduces cortical spreading depression-induced macrophage activation and dilatation of dural but not pial arteries in rodents: implications for mechanism of action in terminating migraine attacks. Pain. 2020; 161(5):1019-1026.

Alerta submetido em 29/0/2020 e aceito em 01/06/2020.

Escrito por Eduardo Lima Wândega.