

Divulgação Científica**1. As doses de opioide e o seu impacto na escala numérica de dor**

O opioide é o medicamento comumente prescrito para o tratamento de dores crônicas nos Estados Unidos. Entretanto, inexistem evidências suficientes para orientar o clínico quanto ao aumento da dose de opioides.

Esse estudo de corte retrospectivo, executado com dados do prontuário eletrônico de outubro de 2008 a setembro de 2015, do Departamento de Assuntos dos Veteranos dos EUA, teve como objetivo avaliar a influência do aumento de dose do opioide sobre a intensidade da dor avaliada por Escala Numérica de Dor em pacientes com dores crônicas e uso também crônico de opioides.

Feito em dois períodos consecutivos de 180 dias, considerou-se o uso crônico de pelo menos 90 dias de uso de opioide dentro de um período e no segundo houve a avaliação da mudança de doses (data-índice). Divididos em dois grupos: doses fixas- menos de 20% de mudança na dose média diária de opioide - e doses crescentes - aumento de pelo menos 20%.

O total da amostra foi de 53,187 veteranos, sendo 61% do grupo de doses fixas e 39% de doses crescentes, majoritariamente homens com 50-64 anos. No grupo de doses crescentes houve diminuição significativa no escore da dor entre o primeiro e último períodos depois da data-índice, enquanto o grupo utilizando doses fixas a dor decresceu nos períodos antes e após a data-índice.

Portanto, os escores de dor foram persistentemente mais altos entre doses crescentes quando comparados ao grupo de doses fixas no período após a data-índice. Assim, os médicos devem avaliar cuidadosamente as necessidades de aumentar as doses de opioides.

É importante observar que o presente estudo trata de uma população com características peculiares e que estes dados não devem ser extrapolados para outras populações.

Referência: Hayes CJ, Krebs EE, Hudson T, Brown J, Chenghui L, Martin BC. Impact of opioid dose escalation on pain intensity: a retrospective cohort study. *Pain J* on 2020; 161(5): 979-88.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Júlia Eduarda Batista de Almeida.

2. O papel das expectativas no efeito placebo em crianças

O efeito placebo é conhecido por ter dois mecanismos, o condicionamento, considerado um método mais direto e por expectativas, que envolve o discurso verbal para criar o efeito. Em sua maioria, os estudos relativos a esses métodos os

consideram interligados e há pouca informação sobre impacto individual de cada, principalmente em crianças.

A fim de dissociar esses mecanismos e demonstrar o efeito único de cada, os participantes do estudo foram divididos entre grupos de expectativa e condicionamento. Compuseram a amostra pessoas de faixas etárias diferentes para examinar os efeitos da idade, divididos entre crianças (mais novas 6-9 anos e mais velhas 10-13), adolescentes e adultos.

Para testar os grupos, foi usada a dor induzida pelo calor e foi informado para os participantes que eles estariam testando dois cremes analgésicos quanto à eficácia, sendo que eles não eram comparados entre sim, mas sim a um grupo controle. Em conjunto, avaliaram a dor pela escala visual e parâmetro fisiológicos (frequência cardíaca e atividade eletrodérmica) para confirmar os efeitos.

Para o grupo condicionante, o experimento se dividia em mediar o limiar, provocar o condicionamento, que consistia em diminuir 4 graus no calor aplicado no braço que recebeu o "analgésico" (placebo) a fim de simular diminuição da dor e em seguida era feito o teste com as temperaturas normais. Já no grupo expectativa, foram medidos os limiares e o creme era aplicado com instruções dadas pelos pais ou profissionais, sugerindo um efeito do creme.

Sendo assim, a redução da dor pode ser então provocada pelos dois mecanismos, em que os resultados sugerem que há uma relação de idade específica entre um efeito placebo mais forte em crianças do que em adultos, provavelmente pela sugestibilidade que diminui com a idade e o amadurecimento do córtex pré-frontal.

Outro ponto, é que crianças mais novas parecem ter maior redução da dor nos casos em que suas próprias mães passam a mensagem, sendo elas responsáveis pelas instruções verbais e sugestões, o que pode ser uma ferramenta importante a ser adotada nos serviços de saúde a fim de reduzir a dor.

Referência: Gniß S, Kappesser J, Hermann C. Placebo effect in children: the role of expectation and learning. *Pain*. 2020;161(6):1191-1201.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Aryanne Faustino Albernaz.

3. Efeitos da dor neuropática na qualidade de vida das pessoas portadoras do HIV

Atualmente é utilizada a Terapia Antirretroviral Combinada (cART) no tratamento de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a fim de controlar os efeitos deste. Sendo assim, a expectativa de vida pessoas que convivem com HIV é próxima da população geral.

Por outro lado, a qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo HIV é influenciada e reduzida pela a dor. Destes, 54% a 83% apresentam dores de diversas causas. Em relação à dor neuropática, esta provocada por lesões em nervos sensitivos, foco do artigo em questão, de 22% a 44% da população soropositivo relata sentir este tipo de dor, enquanto nas pessoas que não possuem

o vírus a incidência desta é menor, cerca de 8%. Esta diferença ocorre devido os efeitos do HIV e de antirretrovirais neurotóxicos utilizados na cART, que tornam os pacientes mais suscetíveis a dor neuropática.

A principal dificuldade para lidar com a dor neuropática relacionada ao HIV, identificada através dos relatos dos participantes, é por conta de limitações terapêuticas, tendo em vista a baixa eficácia dos medicamentos utilizados nesta população. Além disto, a dor neuropática ocasiona dificuldade para andar, dormir, ansiedade, depressão, frustrações e prejudica a inclusão social dessas pessoas. Entretanto, devido uma amostra diversificada, esta pesquisa produziu dados importantes que podem ser usados para elaborar um cuidado holístico, mais eficiente, da dor neuropática, não somente associada ao HIV, mas também a outras enfermidades infecciosas. O artigo também indica que a assistência psicológica, como a terapia cognitiva comportamental, fundamentada na população geral, pode ser considerável para pessoas com HIV.

Referência: Scott W, Garcia Calderon Mendoza Del Solar M, Kemp H, McCracken LM, C de C Williams A, Rice ASC. A qualitative study of the experience and impact of neuropathic pain in people living with HIV. *Pain*. 2020;161(5):970-978.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Kamila Gonçalves Tortorelli.

4. A relação parental na catastrofização da dor em jovens

A influência que os pais exercem sobre a dor crônica dos filhos é bem determinada, portanto, os fatores individuais e a qualidade da relação parental devem ser considerados na avaliação da experiência dolorosa. Os pensamentos negativos exacerbados (catastrofização) dos pais e dos filhos acerca da dor, pioram o prognóstico dessa e aumentam a incapacidade.

Estudo realizado em Western no Canadá, avaliou 95 jovens com dor crônica idiopática juntamente com um dos respectivos pais durante 7 dias consecutivos. No que diz respeito aos primeiros, eles preencheram avaliação eletrônica diária em relação a intensidade, interferência e incômodo da dor. Os últimos informaram sobre o estado do próprio humor e as respostas protetoras da dor do filho.

Os resultados sugerem que os jovens que apresentam maiores pensamentos negativos sobre a própria dor estão mais vulneráveis ao estado de humor dos pais, logo, quanto mais negativo o humor (dos pais), maior será a intensidade e o incômodo da dor crônica.

Já os pais que possuem maiores pensamentos negativos no que se refere a dor dos filhos, estes demonstram-se menos vulneráveis aos efeitos das respostas protetoras dos pais. Vale salientar que outros fatores também podem estar interferindo na interação entre eles.

Desse modo, torna-se evidente a importância de considerar a saúde mental dos pais bem como a relação parental nos aspectos cognitivos e afetivos na resposta ao tratamento da dor crônica dos jovens.

Referência: Neville A, Griep Y, Palermo TM, et al. A "dyadic dance": pain catastrophizing moderates the daily relationships between parent mood and protective responses and child chronic pain. *Pain*. 2020;161(5):1072-1082.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Ketley Paiva Cabral.

5. Efeitos do ritmo circadiano no sono e na dor

O ritmo circadiano promove a periodicidade endógena ao longo de 24 horas, além disso, está diretamente associado à regulação da dor e do sono. Estudos sugerem uma relação de bidirecionalidade entre esses dois parâmetros, visto que a dor pode interferir na qualidade do sono, bem como o sono irregular pode preceder e manter a dor. Desse modo, o estudo avaliou a expressão de genes circadianos envolvidos na nocicepção e no ciclo de sono-vigília a partir de pesquisas previamente descritas e assim, considerou perspectivas para estudos futuros.

A entrada da luminosidade na retina através do trato retino-hipotalâmico estimula neurônios responsivos à luz do núcleo supraquiasmático. Tais neurônios promovem a expressão de genes circadianos, que propiciam a secreção de hormônios, citocinas e neurotransmissores presentes na regulação do sono e da dor. Existem dois fatores transcricionais básicos para o ritmo circadiano conhecidos como CLOCK (do inglês, Circadian Locomotor Output Cycle Kaput) e BMAL1 (do inglês, Brain and Muscle ARNT-Like 1). Essas proteínas se unem na forma de heterodímeros e promovem a transcrição dos genes repressores Per1, Per2, Per3, Cry1 e Cry2.

Os genes repressores executam a retroalimentação negativa durante a noite, visto que formam dímeros no citoplasma e retornam ao núcleo com o objetivo de reprimir a transcrição do heterodímero CLOCK/BMAL1 e consequentemente, sua própria transcrição. Além disso, CLOCK/BMAL1 ativam os receptores nucleares ROR α e REV-ERB β , responsáveis pela ativação e repressão transcricional de BMAL1, respectivamente. Assim, a ação dos genes repressores agregada à atividade dos receptores nucleares contribui para a expressão cíclica dos genes circadianos.

A respeito do ciclo de sono-vigília, sabe-se que os polimorfismos de nucleotídeos únicos nos genes CLOCK, BMAL1, Cry1, Per2 e Per3 foram relacionados com a duração e distúrbios do sono. No entanto, o estudo relata a ausência de pesquisas de associação genômica para identificar tais polimorfismos relacionados à dor. Além disso, é notável a importância do horário de administração dos analgésicos para a eficácia da farmacoterapia, considerando o tempo de meia-vida dos fármacos e a possibilidade do alvo seguir um padrão rítmico.

Com isso, sugere-se a realização de estudos que viabilizam a regulação de oscilações circadianas na expressão gênica. O objetivo é apresentar novos alvos terapêuticos para corrigir alterações no ritmo circadiano e aperfeiçoar a farmacocinética dos analgésicos. Ademais, deve-se considerar o efeito circadiano nas pesquisas executadas em animais noturnos como roedores e traduzi-las para pacientes com variações diurnas.

Referência: Palada V, Gilron I, Canlon B, Svensson CI, Kalso E. The circadian clock at the intercept of sleep and pain. *Pain*. 2020;161(5):894-900.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Mariana Lôbo Moreira.

Ciência e Tecnologia

6. Fatores de risco para a dor como alvo de intervenção precoce

Inúmeros estudos dispõem sobre os diferentes níveis em que a dor se apresenta em diversos grupos sociodemográficos, no entanto não tratam sobre o cruzamento entre o efeito dessas variáveis sociodemográficas na dor, ou seja, se essas variáveis analisadas de forma conjunta aumentam ou diminuem a apresentação da mesma. No artigo foram analisadas as possíveis interferências da raça, sexo, idade e situação econômica na dor. Adultos moradores urbanos dos EUA foram avaliados por meio de exame físico, entrevista e um teste de leitura de palavras, os sintomas depressivos também foram avaliados. Durante o atendimento médico foi perguntado aos participantes da pesquisa os locais do corpo onde eles sentiam dores e foi realizada a soma dos locais.

Demonstrou-se que: os mais velhos e as mulheres têm maior chance de apresentar dor; a depressão foi relacionada à maior ocorrência de relatos de dor em todos os grupos sociodemográficos; as mulheres brancas com situação financeira abaixo da linha da pobreza se mostraram mais propensas a relatar dor que homens brancos; a pobreza pode gerar estresse crônico e por consequência, dor. Foi verificado também que a combinação dos grupos raça, sexo e situação socioeconômica aumentaram significativamente as chances da apresentação de locais de dor.

Diante disso existe a possibilidade de se identificar grupos de risco para dor, e a partir daí, ter um olhar direcionado em busca da minimização destes riscos.

Referência: Quiton RL, Leibel DK, Boyd EL, Waldstein SR, Evans MK, Zonderman AB. Sociodemographic patterns of pain in an urban community sample: an examination of intersectional effects of sex, race, age, and poverty status. *Pain*. 2020;161(5):1044-1051.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Paula Muniz Machado.

7. Estimular a produção de canabinoides endógenos pode melhorar a dor e inflamação nas juntas

Holly T. Philpott e Jason J. McDougall da Universidade de Dalhousie, Canadá, resolveram investigar o papel de dois fármacos, que atuam aumentando a disponibilidade de endocanabinoides, na inflamação e na dor da Osteoartrite, doença que atinge as articulações sinoviais (juntas), causando degeneração tecidual, dor e inflamação.

O primeiro fármaco investigado foi o KML-29, que inibe a enzima monoacilglicerol lipase (MAGL), responsável por degradar o endocanabinoide 2-araquidonilglicerol (2-AG). Logo, a inibição de MAGL aumenta os níveis de 2-AG. O outro fármaco analisado foi o Celecoxibe, um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (COX-2), uma enzima que pode metabolizar o 2-AG e convertê-lo em prostaglandinas, que são moléculas relacionadas à dor e inflamação. O Celecoxibe é um anti-inflamatório não-esteroidal de uso controlado, pois pode causar efeitos adversos cardiovasculares bastante sérios e potencialmente fatais. Assim, uma ideia seria que a combinação destes fármacos permitiria o uso de doses menores de Celecoxibe, reduzindo a probabilidade de efeitos adversos.

O estudo foi conduzido em um modelo animal para osteoartrite, obtido através da injeção de monoiodoacetato (MIA) nos joelhos de ratos, o que promove um processo inflamatório similar ao da osteoartrite. A resposta de nocicepção (dor) dos animais foi medida através do teste de von Frey, em que capilares cada vez mais finos são colocados sob a pata do animal e se observa com qual deles os animais retiram a pata (ou seja, sentem o estímulo). Neste caso, são considerados animais com dor os que retiram a pata do capilar mesmo quando ele é bem fino e normalmente não induz este comportamento de retirada (o que se chama alodinia - responder a estímulos que normalmente não são dolorosos). Os animais com a injeção de MIA apresentam este comportamento, portanto, apresentam alodinia.

Foi observado que o tratamento conjunto de KML-29 (administração intra-articular, ou seja, dentro da articulação) e Celecoxibe (administração sistêmica), em doses que por si só não induziram um efeito considerável, durante 3 dias após a injeção de MIA, reduziu a alodinia por tempo prolongado (durou até 14 dias). No primeiro dia do tratamento conjunto também foi observada uma redução da migração de leucócitos (células inflamatórias) para a articulação e uma melhora da alodinia.

Portanto, a adição de KML-29 ao tratamento com Celecoxib permitiu uma menor dose deste fármaco necessária para induzir analgesia. Estes dados sugerem que o aumento de 2-AG parece ser importante neste processo, e que a combinação talvez possa ser efetiva no tratamento da dor na osteoartrite, permitindo a redução das doses de Celecoxibe, conseqüentemente reduzindo a chance de efeitos adversos.

Referência: Philpott HT, McDougall JJ. Combatting joint pain and inflammation by dual inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenase-2 in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):9.

Alerta submetido em 25/06/2020 e aceito em 30/06/2020.

Escrito por Laura Colete Cunha.

8. Linaclotida reduz a constipação intestinal induzida pelo uso de opioides em pacientes com dor crônica

A constipação intestinal induzida por opioides (CIO) é o efeito adverso mais comum do tratamento com esses analgésicos, com grande relevância clínica, sobretudo para pacientes em uso crônico. O manejo da CIO é baseado em medidas profiláticas, como maior consumo de água e fibras, e uso de laxativos, mas a

resposta clínica é frequentemente insatisfatória. Atualmente, o uso de medicamentos mais específicos para o controle da CIO, como os antagonistas μ -opioides de ação periférica, tem sido proposto. Um recente estudo clínico multicêntrico avaliou a eficácia e segurança da linaclotida, um medicamento com mecanismo de ação diferente dos laxativos usuais e já utilizado para o tratamento da constipação crônica grave, no tratamento da CIO em pacientes com dor crônica não oncológica.

Foram incluídos no estudo 254 pacientes com CIO crônica, que faziam uso de opioides há pelo menos oito semanas. Após aleatorização, três grupos foram formados: pacientes que receberam linaclotida na dose de 195 μ g/dia, os que receberam linaclotida na dose de 290 μ g/dia e um grupo placebo. A frequência de movimentos intestinais espontâneos, ou seja, que não estavam relacionados com o uso de laxativos, enemas ou supositórios, foi quantificada antes e ao longo de oito semanas em todos os pacientes do estudo. Mudanças na consistência das fezes, distensão abdominal e o esforço associado à evacuação também foram parâmetros avaliados. Os resultados demonstraram que ambas as doses da linaclotida aumentaram a frequência de movimentos intestinais espontâneos nos pacientes no decorrer do tratamento. Os outros parâmetros de eficácia também obtiveram melhora nos grupos tratados em relação ao grupo placebo, com maior eficácia na dose de 290 μ g/dia. Ademais, os pacientes toleraram bem o tratamento com a linaclotida, sendo que poucos pacientes relataram a ocorrência de diarreia leve, que foi mais frequente com o uso da dose mais elevada. Em resumo, o estudo demonstrou que a linaclotida é segura e eficaz no tratamento da CIO.

A linaclotida é um agonista da guanilato ciclase, e eleva, portanto, os níveis intra e extracelulares de GMPc. Esse mecanismo pode trazer duplo benefício para pacientes com CIO, pois é associado ao aumento do trânsito intestinal e à redução da dor abdominal. Dessa forma, a linaclotida pode representar uma boa opção para o controle da CIO em pacientes com dor crônica não oncológica.

Referências: Brenner DM, Argoff CE, Fox SM, et al. Efficacy and safety of linaclotide for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain syndromes from a phase 2 randomized study. *Pain*. 2020;161(5):1027-1036.

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

Escrito por Eduardo Lima Wãndega e Cristiane Flora Villarreal.

9. Descubra como uma toxina de aranha pode melhorar a qualidade de vida de pessoas geneticamente insensíveis à dor

É consenso que a dor é uma experiência desagradável que tentamos evitar a todo custo. Muitos pesquisadores se dedicam à busca por novas terapias para o tratamento da dor, conforme extensamente discutido nas publicações deste periódico. Entretanto, alguns cientistas trilham o caminho inverso: a busca por tratamentos que permitam que se sinta dor. Os canais de sódio Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 expressos nos nociceptores são críticos para a percepção da dor. Uma mutação genética rara no canal de sódio Nav1.7 resulta numa condição clínica

denominada insensibilidade congênita à dor, ou analgesia congênita. Pessoas que sofrem dessa condição são incapazes de sentir dor, havendo até mesmo relatos de indivíduos que passaram por cirurgias complexas sem a necessidade de anestesia. Por outro lado, como a dor é um mecanismo de alerta essencial à sobrevivência humana, pessoas com analgesia congênita estão mais propensas a ter queimaduras graves, ossos quebrados e têm uma expectativa de vida menor, pois estão sempre se expondo a riscos sem se dar conta disso. Para esses indivíduos, a dor seria um alívio.

Pesquisadores chineses descobriram que uma toxina chamada HpTx1, isolada do veneno da aranha-caranguejo (Heteropoda venatoria), provoca sensações dolorosas em camundongos insensíveis à dor. Esses animais, que não expressam o canal Nav1.7 em seus organismos, mimetizam a analgesia congênita humana. A injeção da toxina na pata desses camundongos provocou comportamentos espontâneos de dor, bem como redução do limiar doloroso a estímulos mecânico e térmico. Em outras palavras, os camundongos conseguiram perceber quando foram expostos a estímulos e temperaturas nocivas. Estudando o mecanismo de ação dessa toxina, os pesquisadores identificaram que ela ativa outro canal de sódio envolvido na geração e transmissão da dor: o Nav1.9. Dessa forma, a ausência do Nav1.7 é compensada pela abertura e fluxo de sódio através do canal Nav1.9, o que aumenta a excitabilidade do neurônio nociceptivo e a sensibilidade à dor é restaurada. Essa nova descoberta pode, no futuro, contribuir para uma melhor qualidade de vida de pessoas que têm analgesia congênita.

Referência: Zhou X, Ma T, Yang L, et al. Spider venom-derived peptide induces hyperalgesia in Nav1.7 knockout mice by activating Nav1.9 channels. *Nat Commun.* 2020;11(1):2293

Para saber mais sobre os canais de sódio Nav, acesse: <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial228.pdf> e se quiser entender como venenos animais podem ajudar no tratamento da dor, acesse: <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial231.pdf>

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

Escrito por Pedro Santana Sales Lauria.

10. Resveratrol e microbiota intestinal

Distúrbios na articulação temporomandibular (ATM) podem ter diversas causas, com origem nos músculos faciais, mandíbula ou articulação, sendo a dor uma das principais queixas relacionadas a estes distúrbios. Evidências apontam para uma grande contribuição de mediadores inflamatórios no desenvolvimento e manutenção desta síndrome dolorosa. A contribuição da microbiota intestinal residente na modulação de processos inflamatórios vem sendo proposta, de forma que diferentes espécies de bactérias presentes no intestino podem influenciar a instalação ou resolução de processos patológicos. Recentes descobertas apontam para a importância do eixo microbiota-intestino-cérebro, pois a microbiota produz

ácidos graxos de cadeia curta que podem modular a ativação microglial, modulando processos inflamatórios.

O resveratrol, substância presente em uvas e vinho tinto, é muito conhecido por suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória, além de ser capaz de alterar a microbiota intestinal. Nesse contexto, pesquisadores da China e Estados Unidos investigaram se o resveratrol seria capaz de aliviar a dor inflamatória da ATM por meio da modulação da microbiota intestinal em camundongos. Neste estudo foi utilizado um modelo de inflamação na ATM em camundongos, que foi associado a dor inflamatória, produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação da micróglia no núcleo caudal do nervo trigeminal e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Os animais também apresentaram uma redução na população de bactérias do tipo Bacteroidetes e Lachnospiraceae no intestino, bem como uma redução nos ácidos graxos de cadeia curta, que são produzidos por estas bactérias. O tratamento com resveratrol levou à recuperação das bactérias intestinais e ao consequente aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de reduzir a dor inflamatória, a produção de citocinas, a ativação microglial e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Para comprovar o envolvimento da modulação da microbiota intestinal no efeito terapêutico, animais doentes receberam um transplante de fezes de animais tratados com resveratrol. Importaneamente, o transplante de fezes reestabeleceu a microbiota dos animais doentes e promoveu os mesmos efeitos terapêuticos observados após o tratamento com resveratrol.

Esse estudo confirmou a importância da microbiota na dor inflamatória da ATM, e demonstrou que o tratamento com resveratrol melhora a inflamação e a dor associada, por meio do reequilíbrio da microbiota intestinal. Essa pode ser uma estratégia promissora para o desenvolvimento de uma nova terapia para dor associada à articulação temporomandibular.

Referência: Ma Y, Liu S, Shu H, Crawford J, Xing Y, Tao F. Resveratrol alleviates temporomandibular joint inflammatory pain by recovering disturbed gut microbiota. *Brain Behav Immun.* 2020;87:455-464.

Alerta submetido em 13/07/2020 e aceito em 13/07/2020.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzka.