

# Migrânea e inflamação

## Migraine and inflammation

Renan Barros Domingues<sup>1</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Neurologista. Professor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam) e do Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG.

<sup>2</sup>Médico Neurologista. Professor do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Domingues RB, Teixeira AL. Migrânea e inflamação. *Migrêneas cefaleias* 2009;12(3):126-130

### RESUMO

As crises de migrânea parecem estar associadas à inflamação. Essa inflamação seria desencadeada por peptídeos, como a substância P e o CGRP, liberados a partir de terminações do nervo trigêmeo. Entretanto, pouco ainda se conhece sobre o papel da inflamação na patogênese da migrânea. Alguns estudos têm demonstrado haver aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias no sangue e no líquido de pacientes com migrânea quando comparados com controles, mesmo nos períodos entre as crises. Além disso, diversas doenças que apresentam comorbidade com a migrânea também estão associadas a um aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias. Entre essas doenças destacam-se a depressão, a fibromialgia e os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Portanto, é possível haver um papel da inflamação na migrânea e na susceptibilidade a crises de dor. Uma das possíveis explicações é a inter-relação entre inflamação e glutamato, uma vez que esta substância tem sido reconhecida como extremamente importante na patogênese da migrânea e seu metabolismo pode ser afetado pelo processo inflamatório. Diversas questões necessitam ser mais bem estudadas, tais como a relação entre a gravidade da inflamação sistêmica e o tempo de evolução da migrânea e a idade do paciente. O efeito do tratamento profilático da migrânea sobre o processo inflamatório ainda não é conhecido. O aprofundamento do conhecimento do papel da inflamação na patogênese da migrânea constitui possivelmente um dos pontos cruciais para sua melhor compreensão.

**Palavras-chave:** Migrânea; inflamação; citocinas

### ABSTRACT

The migraine attacks seem to be associated with inflammation. This inflammation process would be triggered by some peptides such as substance P and CGRP. Those peptides are released

by free terminals of trigeminal nerve. However, little is known about the actual role of inflammation in the migraine pathogenesis. Some studies demonstrated increased levels of proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of patients with migraine, even during interictal periods. Also, several migraine comorbidities, such as depression, fibromyalgia, and ischemic stroke, are associated with increased proinflammatory cytokines as well. Therefore it is possible that there is a role of inflammation in the pathogenesis of migraine and in the susceptibility to pain attacks. One possible explanation is the association between inflammation and glutamate metabolism, since this neurotransmitter has been recognized as an important molecule in migraine pathogenesis. Several issues require further studies, such as the relationship between the severity of systemic inflammation and the length of migraine and the patient's age. The impact of prophylactic treatment of migraine on the inflammation is still unknown. The clarification of the role of inflammation in the migraine pathogenesis is one of the key issues for its better understanding.

**Key words:** Migraine; inflammation; cytokines.

### INTRODUÇÃO

A patogenia da migrânea ainda não é completamente conhecida. Postula-se atualmente que migrânea seja um distúrbio neurovascular no qual ocorreria excitabilidade do córtex cerebral, tornando-o suscetível à ocorrência de depressão alastrante e posterior ativação do sistema trigemino-vascular.<sup>1</sup> Questionam-se quais fatores estariam relacionados a essas alterações de excitabilidade neuronal e vascular.

Os sistemas nervoso e imune são sistemas adaptativos essenciais e reagem prontamente a inúmeros fatores endógenos e exógenos. Nos últimos anos tem evoluído significativamente o conhecimento sobre alterações em mediadores moleculares, como as citocinas, gerados como parte dessas respostas adaptativas que podem, por sua vez, agravar a intensidade da resposta inflamatória. Esse aumento da expressão da resposta inflamatória pode contribuir para a lesão tecidual e para alterações funcionais.<sup>2</sup>

No entanto, poucos estudos têm avaliado o processo inflamatório como potencial fator de predisposição para a ocorrência de migrânea. Considerando que a inflamação parece aumentar a suscetibilidade a diversas doenças, tais como depressão e fibromialgia, que são frequentemente comórbidas com migrânea, pode-se especular que haja também relação entre inflamação e migrânea. Neste artigo, realizamos uma revisão narrativa da literatura destacando as evidências da possível relação entre inflamação e suscetibilidade à migrânea.

## MIGRÂNEA: CRISES DE CEFALEIA E INFLAMAÇÃO

A cefaleia da migrânea decorre da ativação das fibras trigeminais, seguida de liberação de mediadores inflamatórios pelas terminações dessas fibras, que, por sua vez, determinam dilatação e inflamação de vasos peri e intracranianos, com sensibilização de estruturas centrais, como o núcleo espinal do trigêmeo (NTE).<sup>3</sup> Esse mecanismo é o alvo das principais drogas disponíveis para o tratamento abortivo das crises migranosas, que são capazes de bloquear a liberação de neuropeptídeos pelos terminais trigeminais, antagonizando o processo inflamatório dos referidos vasos. O processo inflamatório parece exibir, portanto, um papel relevante no desencadeamento das crises de cefaleia em indivíduos migranosos. As evidências neste sentido estão listadas na Tabela 1.

## INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E CRISES DE MIGRÂNEA

O sistema imune age constantemente para limitar os processos infecciosos e combater microrganismos invasores. Durante uma dada infecção, há ativação da imunidade natural (inata) e da adquirida (adaptativa). Na fase aguda, ocorre aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina-1

Tabela 1. Evidências da participação do processo inflamatório nas crises migranosas

Aumento de neuropeptídeos durante as crises de migrânea	CGRP (peptídeo do gene relacionado à calcitonina), substância P e neurocinina A, liberados por fibras trigeminais do tipo C e A $\gamma$ , aumentam em veia jugular durante as crises migranosas <sup>4</sup>
Inibição do aumento de neuropeptídeos por drogas antimigranosas	Derivados ergóticos e triptanos agem agonisticamente sobre receptores serotoninérgicos 5HT1b e 5HT1d, reduzindo a liberação de CGRP <sup>5</sup>
Crisis migranosas são induzidas por NO	Nitratos desencadeiam liberação de CGRP e são capazes de induzir crises migranosas <sup>6</sup>
Aumento de citocinas pró-inflamatórias durante as crises de migrânea	Interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e moléculas de adesão (molécula de adesão intercelular-1, ICAM-1) estão aumentados em veia jugular de pacientes com crises de migrânea <sup>7</sup>
Inibidores de CGRP são eficazes para crises de migrânea	Inibidores de CGRP (Olcegepant e Tolcegepant) são drogas em processo de desenvolvimento e que têm sido consideradas como potencialmente eficazes no tratamento de crises de migrânea <sup>8,9</sup>

(IL-1), interferon  $\alpha/\beta$  (IFN  $\alpha/\beta$ ), IL-6, TNF- $\alpha$ , fator inibitório de migração de macrófagos (MIF). O aumento dessas citocinas pró-inflamatórias induz uma reação de fase aguda, caracterizada por febre, anorexia, alterações hormonais e metabólicas, tais como catabolismo proteico, lipólise e gliconeogênese.<sup>3</sup> Um dos sintomas potencialmente verificados nessa fase do processo inflamatório é dor, especialmente cefaleia.

A Classificação Internacional das Cefaléias denomina este tipo de cefaleia de 'Cefaleia atribuída à infecção sistêmica'.<sup>10</sup> Os critérios diagnósticos para este tipo de cefaleia são descritos na Tabela 2.

Poucos estudos têm avaliado de forma mais detalhada esse tema. Domingues e colaboradores<sup>11</sup> avaliaram as características da cefaleia em pacientes com quadro agudo de infecção pelo vírus da dengue. Nesse

Tabela 2. Características da cefaleia atribuída à infecção sistêmica

- a) Cefaleia com pelo menos uma das características seguintes:
  - 1) dor difusa,
  - 2) intensidade até moderada ou forte e
  - 3) associada a febre, mal-estar ou outros sintomas de infecção sistêmica
- b) Evidência de infecção sistêmica
- c) A cefaleia aparece durante a infecção sistêmica
- d) A cefaleia desaparece dentro de 72 horas após o tratamento eficaz da infecção

estudo, foram investigados 83 pacientes com infecção pelo vírus da dengue confirmada sorologicamente. Destes, 81 apresentaram cefaleia. A localização mais frequente foi a frontal, seguida pelo retroorbital. A maioria dos casos (59,2%) referiu cefaleia pulsátil, de forte intensidade (78,9%), associada a náuseas e/ou vômitos (86,4%), fotofobia (55,5%) e fonofobia (62,9%).<sup>11</sup> Portanto, as características da cefaleia durante infecção aguda pelo vírus da dengue e, possivelmente também por outros patógenos, tem características semelhantes à cefaleia das crises migranosas. Isso sugere que o processo inflamatório sistêmico pode ativar estruturas neurais também envolvidas na gênese da crise migranosa. Estudos futuros deverão esclarecer melhor o efeito da inflamação sistêmica em estruturas como o NTE.

## INFLAMAÇÃO NOS PERÍODOS INTERCRÍTICOS

Alguns estudos têm avaliado a concentração de citocinas, moléculas envolvidas na comunicação intercelular em processos inflamatórios e/ou imunes, em indivíduos migranosos em períodos fora da crise. O objetivo desses estudos é determinar o potencial papel da inflamação na patogênese da migrânea.

Por exemplo, Kocer e colaboradores<sup>12</sup> determinaram níveis séricos de IL-6 em 66 pacientes com migrânea. Destes, 23 (34,9%) estavam em uso de topiramato. Os níveis de IL-6 foram comparados com controles sem migrânea. Os níveis de IL-6 foram significativamente mais elevados em migranosos. O uso de topiramato não determinou mudança dos níveis de IL-6, sendo que os níveis da citocina foram semelhantes nos migranosos usando ou não o topiramato. Os autores sugerem que os níveis mais altos de IL-6 seriam um fator condicionante, tornando os indivíduos mais vulneráveis a ataques de migrânea.<sup>12</sup>

Bockowski e colaboradores<sup>13</sup> avaliaram os níveis de IL-1 $\alpha$  e TNF- $\alpha$  em 21 crianças com migrânea, com ou sem aura, e 24 controles com cefaleia do tipo tensional. A IL-1 $\alpha$  foi detectada em uma proporção significativamente maior de pacientes com migrânea do que nos controles. Ainda, o nível de IL-1 $\alpha$  foi significativamente maior nos portadores de migrânea com aura. O nível de TNF- $\alpha$  também foi significativamente maior nos pacientes com migrânea.<sup>13</sup>

Asuni e colaboradores<sup>14</sup> avaliaram a associação entre polimorfismos do gene do TNF e migrânea sem aura. Os genes do TNF estão localizados no cromossomo 6p21.3 no antígeno maior de histocompatibilidade

(MHC). Os autores avaliaram 299 pacientes e 278 controles sem migrânea. Os polimorfismos avaliados foram o G308A do gene do TNF- $\alpha$  e G252A do gene do TNF- $\beta$ . Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao gene do TNF- $\alpha$ . Os autores encontraram uma frequência significativamente maior de polimorfismos no gene do TNF- $\beta$  entre pacientes.<sup>14</sup>

Rozen e colaboradores<sup>15</sup> determinaram os níveis de TNF- $\alpha$  no líquido cefalorraqueano (LCR) e no soro de pacientes com cefaleia persistente e diária desde o início (CPDI), migrânea crônica (MC) e cefaleia pós-traumática (CPT). Os níveis de TNF- $\alpha$  estavam elevados no líquor e, em geral, estavam normais no soro. Os autores sugeriram que a neuroinflamação pode estar envolvida nestas condições.<sup>15</sup>

Fidan e colaboradores<sup>16</sup> determinaram níveis de citocinas, quimiocinas e NO no soro de 25 pacientes com migrânea, durante e entre as crises, e 25 controles. Os níveis de IL-10 foram mais elevados durante a crise do que fora da crise e do que em relação aos controles. Os níveis da quimiocina RANTES e do NO também foram mais elevados durante os ataques de migrânea. A IL-6 foi maior nos migranosos do que nos controles. Esses achados sugerem alterações inflamatórias mais acentuadas durante as crises de migrânea, mas também estão presentes nos períodos intercríticos.<sup>16</sup>

Vanmolkot e colaboradores<sup>17</sup> avaliaram os níveis de proteína C reativa (PCR) interictal de 50 pacientes com migrânea e 50 controles. Os autores encontraram níveis mais altos de PCR no grupo com migrânea do que no grupo controle.

Em resumo, esses estudos mostram associação de parâmetros inflamatórios com as crises de migrânea e com os períodos intercríticos. É possível que o aumento sistêmico dessas citocinas pró-inflamatórias nos períodos intercríticos possa participar da patogênese da migrânea, aumentando a vulnerabilidade cerebral a crises migranosas.

## GLUTAMATO: ELO ENTRE MIGRÂNEA E INFLAMAÇÃO?

A relação entre glutamato e migrânea tem sido extensamente estudada. A primeira associação entre glutamato e cefaleia foi feita nos anos 1960, quando se descreveu a "cefaleia do restaurante chinês". Alguns estudos têm mostrado níveis elevados de glutamato em pacientes migranosos quando comparados com controles, tanto no soro/plasma, líquor, quanto em plaquetas. Esses dados sugerem haver uma alteração da homeostase do

glutamato na migrânea. Postula-se inclusive que o glutamato esteja implicado na hiperexcitabilidade cortical.<sup>7</sup>

A sensibilização de neurônios de segunda ordem localizados no tronco cerebral, mais especificamente no NTE, tem sido aventada como a causa da alodinia nas crises migranosas e também tem sido implicada como um dos fenômenos envolvidos na cronificação da migrânea. A ação do glutamato sobre receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) desses neurônios seria um dos possíveis mecanismos dessa sensibilização.<sup>18</sup>

Citocinas podem afetar a liberação e a recaptção de glutamato por neurônios, astrócitos e plaquetas. O glutamato, por sua vez, pode estimular a produção de citocinas. Portanto, há inter-relação entre inflamação e glutamato. Tal inter-relação pode ser uma das possíveis explicações da participação da inflamação na patogênese de migrânea.<sup>19</sup>

## PAPEL DA INFLAMAÇÃO NAS COMORBIDADES CLÍNICAS DA MIGRÂNEA

A migrânea apresenta-se em comorbidade com uma série de outras condições, destacando-se depressão, doenças cerebrovasculares, fibromialgia e sobrepeso.

A relação entre depressão e inflamação tem sido amplamente estudada. Há evidências de que a ativação do sistema imune desencadeia sintomas depressivos. Por outro lado, o tratamento efetivo da depressão restaura os níveis basais de mediadores inflamatórios.<sup>20</sup> Estudos demonstram que depressão é pelo menos três vezes mais frequente em migranosos do que em controles.<sup>21,22</sup> Considerando que há aumento de citocinas pró-inflamatórias em ambas as condições, é possível que o processo inflamatório tenha um papel na comorbidade entre depressão e migrânea.

A síndrome fibromiálgica caracteriza-se por dor difusa e em pontos específicos nas regiões escapular e pélvica, de causa desconhecida. Está presente em mais de um quinto dos pacientes com migrânea e está associada a maior frequência de cefaléias primárias, incluindo a migrânea.<sup>23,24</sup> Pacientes com fibromialgia exibem maior concentração de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  na circulação.<sup>25</sup> O papel das citocinas pró-inflamatórias na comorbidade entre migrânea e fibromialgia necessita ser elucidado. É possível também que a inflamação contribua para a ocorrência desta comorbidade.

A associação entre migrânea e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) tem sido sugerida em muitos estudos do tipo caso-controle e do tipo coorte.<sup>26-28</sup> Outros

estudos têm indicado haver relação entre migrânea e doença coronariana.<sup>29</sup> A associação entre migrânea e doenças vasculares tem sido verificada mais intensamente em pacientes com migrânea com aura.<sup>26-29</sup> Diversas explicações têm sido aventadas para justificar essas associações. Uma dessas explicações envolveria inflamação, uma vez que o aumento de citocinas pró-inflamatórias tem sido reconhecido como fator de risco para AVC e doença aterosclerótica coronariana.<sup>30</sup> Nesse sentido, o aumento de citocinas pró-inflamatórias poderia ser a base comum na patogênese da aterosclerose e da migrânea, justificando assim a comorbidade.

A relação entre migrânea, sobrepeso e obesidade tem sido investigada, embora permaneça incerto o porquê da maior gravidade da migrânea em indivíduos como aumento de peso. Uma das possíveis explicações seria que o aumento de peso determinaria aumento da resistência à insulina que, por sua vez, induziria menor produção de adiponectina e leptina. A redução da produção dessas substâncias está associada a uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>31</sup> Outra explicação seria o aumento da secreção de CGRP em pacientes obesos.<sup>30</sup> Portanto, o sobrepeso e a obesidade determinam aumento de citocinas pró-inflamatórias e, de alguma forma, este aumento poderia justificar o aumento de gravidade da migrânea.

Em resumo, sugere-se que o processo inflamatório possa contribuir para as frequentes comorbidades associadas à migrânea.

## CONCLUSÕES

Há diversas evidências favoráveis à participação do processo inflamatório na patogênese da migrânea, tais como: a) indução de cefaleia com características migranosas em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas agudas, como infecções virais; b) presença de aumento de citocinas pró-inflamatórias na circulação periférica e no líquor em pacientes com migrânea; c) inter-relação entre glutamato, inflamação e migrânea e d) comorbidades com outras doenças também associadas a fenótipo inflamatório, como depressão, doença cerebrovascular isquêmica, fibromialgia e obesidade. Entretanto, muitas questões permanecem em aberto:

a) Qual a influência do tratamento profilático da migrânea sobre o processo inflamatório?

b) Como se comporta o processo inflamatório em pacientes com migrânea com e sem as comorbidades associadas a aumento de citocinas pró-inflamatórias?

c) Como evolui o processo inflamatório ao longo da evolução da migrânea, ou seja, haveria influência do tempo de doença no processo inflamatório sistêmico?

d) Qual a relação entre migrânea, envelhecimento e inflamação? O envelhecimento reduz a imunidade sistêmica, embora esteja relacionado a uma maior reatividade inflamatória.<sup>32</sup> Não se sabe qual a relação entre esses fatos aparentemente contraditórios e a redução da prevalência e da gravidade da migrânea com o envelhecimento.

Estudos futuros deverão ser desenvolvidos para esclarecer essas questões. Indiscutivelmente, o estudo do processo inflamatório na migrânea é uma das áreas com maior potencial para melhor compreensão de sua fisiopatologia.

## REFERÊNCIAS

- Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol*. 2009;65(5):491-8.
- Borghetti P, Saleri R, Mocchegiani E, *et al*. Infection, immunity and the neuroendocrine response. *Vet Immunol Immunopathol*. 2009;130(3-4):141-62.
- Benemei S, Nicoletti P, Capone J, *et al*. CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Curr Op Pharmacol*. 2009;9(1):9-14.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193-6.
- Chiba T, Yamagushi A, Yamatani T, *et al*. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist human CGRP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1989;256:331-5.
- Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*. 2008;120:157-71.
- Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. *Neurol Sci*. 2006;27:S107-S110.
- Doods H, Hallemayer G, Wu D, *et al*. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000;129(3):420-3.
- Doods H, Arndt K, Rudolf K, Just S. CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(11):580-87.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2<sup>nd</sup> Edition. *Cephalalgia*. 2004;24:1-160.
- Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, *et al*. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*. 2006;26(7):879-82.
- Koçer A, Memisogullari R, Domaç FM, *et al*. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract*. 2009;9(5):375-9.
- Bockowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Pro-inflammatory plasma cytokines in children with migraine. *Pediatr Neurol*. 2009;41(1):17-21.
- Asuni C, Stochino ME, Cherchi A, *et al*. Migraine and tumour necrosis factor gene polymorphism. An association study in a Sardinian sample. *J Neurol* 2009;256(2):194-7.
- Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache*. 2007;47(7):1050-5.
- Fidan I, Yüksel S, Ymir T, *et al*. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol*. 2006;171(1-2):184-8.
- Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(7):843-46.
- Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the triptan era: lessons from the pathophysiology, and clinical science. *Headache*. 2009;49 Suppl 1:S21-S33.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypothesis*. 2007;69(6):1169-78.
- Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):165-75.
- Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin*. 1997;15(1):115-23.
- Domingues RB, Costa EAC, Silva Jr. AS, *et al*. Correlation between migraine subtypes and depression. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):485-7.
- de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, *et al*. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29(4):453-64.
- Ifergane G, Buskila D, Simishshely N, *et al*. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*. 2006;26(4):451-6.
- Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharmac Design*. 2006;12(1):17-22.
- Buring JE, Hebert P, Romero J, *et al*. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians health study. *Arch Neurol*. 1995;52(2):129-34.
- Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, *et al*. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol*. 1997;54(4):362-8.
- Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine treatment. *CNS Drugs*. 2005;19(8):683-92.
- Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors in migraine: the GEM population based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20.
- Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):15-22.
- Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, *et al*. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia*. 2007;27(5):435-46.
- Gogbout JP, Johnson RW. Age and neuroinflammation: a lifetime psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):321-37.

Endereço para correspondência

**Dr. Renan Rodrigues**

R. Professor Almeida Cousin, 125, sala 1310 – Enseada do Suá  
29055-565 – Vitória-ES

E-mail: contato@renandomingues.med.br