

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

*Organo della Fondazione C.I.R.N.A. ONLUS
Centro Italiano di Ricerche in Neuroscienze Avanzate*

Indexed in Scopus

www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

ORGANO DELLA FONDAZIONE C.I.R.N.A. ONLUS
CENTRO ITALIANO DI RICERCHE IN NEUROSCIENZE AVANZATE

EDITORIAL BOARD

FOUNDING EDITOR

Giuseppe Nappi (Pavia, Roma)

EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Maria Avato (Ferrara)

CO-EDITORS

Vincenzo Guidetti (Roma)

Pier Giuseppe Milanese (Pavia)

Giorgio Sandrini (Pavia)

Cristina Tassorelli (Pavia)

ADVISORY BOARD

Colette Marie Andrée (Zurigo, Basilea)

Marco Arruda (Riberão Preto)

Giampaolo Azzoni (Pavia)

Giacinto Bagetta (Cosenza)

Umberto Balottin (Pavia)

Veronika Baltzer (Concepción)

Nelson Barrientos (Santiago del Cile)

Giorgio Bono (Pavia, Varese)

Carlos Bordini (Riberão Preto)

Mario Borghese (Cordoba)

Daniele Bosone (Pavia)

Claudio Buccelli (Napoli)

Audrey Craven (Dublino)

Egidio D'Angelo (Pavia)

Federico Dajas (Montevideo)

Silverio Di Rocca (Lugano)

Maurizio Evangelista (Roma)

Rosa Maria Gaudio (Ferrara)

Roberta Gazzini (Parma)

Armando Genazzani (Novara)

Antonio Guidi (Roma)

Faycal Hentati (Tunisi)

Eugenio Luigi Iorio (Salerno)

José Miguel Lainez (Valenza)

Giovanni Pietro Lombardo (Roma)

Raffaella Manni (Pavia)

Gian Camillo Manzoni (Parma)

Libero Marmiroli (Reggio Emilia, Santo Domingo)

Emilia Martignoni (Pavia, Novara, Varese) (†)

Paolo Mazzarello (Pavia)

Mario Medici (Montevideo)

Giuseppe Miceli (Pavia)

Arrigo Moglia (Pavia)

Dimos Mitsikostas (Atene)

Enrico Montanari (Parma)

José Pereira Monteiro (Oporto)

Emilio Perucca (Pavia)

Massimo Musicco (Milano)

Rossella E. Nappi (Pavia)

Aynur Ozge (Mersin)

Ennio Pucci (Pavia)

Plinio Richelmi (Pavia)

Gianluigi Riva (Pavia)

Gustavo C. Román (Bogotá, Houston)

Ermes Rosan (Pordenone)

Paolo Rossi (Roma)

Jorge Salerno (Varese, Asunción)

Marjolijn J. Sorbi (Utrecht)

Leopold Saltuari (Innsbruck)

Gerardo Sangermano (Salerno)

Eidiltz Markus Schneider (Tel Aviv)

Jean Schoenen (Liegi)

Aksel Siva (Istanbul)

Santiago Spadafora (Buenos Aires)

Tim Steiner (London, Trondheim)

Mario Giovanni Terzano (Parma)

Roberto Thomas (Roma)

Livio Pietro Tronconi (Pavia)

Luciano Vasapollo (Roma)

Tomaso Vecchi (Pavia)

Pierangelo Veggiotti (Pavia)

Carlo Ventura (Bologna)

Nathan Watenberg (Tel Aviv)

Alessandro Zanasi (Bologna)

Nicola Zerbinati (Pavia, Varese, Buenos Aires)

ASSOCIATE EDITORS

Francisco Aguilar (Città del Messico)

Fabio Antonaci (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Deusvenir de Souza Carvalho (San Paolo)

Letizia Casiraghi (Pavia)

Domenico Cassano (Salerno)

Florencia Vicente Castro (Badajoz)

Cristina Cereda (Pavia)

Mauro Ceroni (Pavia)

Alfredo Costa (Pavia)

Stefania de Matteo (Roma)

Cherubino Di Lorenzo (Milano)

Vittorio Di Piero (Roma)

Cecilia Ferronato (Ferrara)

Gioacchino Legnante (Pavia)

Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)

Lourdes Alicia Diaz Fernandez (La Habana)

Roberto Fogari (Pavia)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Jera Kruja (Tirana)

Franco Lucchese (Roma)

Ion Moldovanu (Chisinau)

Sofia Natriashvili (Tbilisi)

Isabella Neri (Modena)

Massimo Niola (Napoli)

Cristina Perez (Montevideo)

Antonio M. Persico (Messina)

Lino Potenza (Buenos Aires)

Adina Roceanu (Bucarest)

Grazia Sances (Pavia)

Mario Ireneo Sturla (Pavia)

Noemi Tinetti (Buenos Ayres)

Paola Torelli (Parma)

Chanhez Charfi Triki (Sfax)

Vincenzo I. Valenzi (Milano, Lugano)

Alexandre Veriano (San Paolo)

Maurizio Versino (Pavia)

SCIENTIFIC SECRETARY

Simonetta Adamanti (Parma)

Marta Allena (Pavia)

Natalia Arce Leal (Cordoba)

Sandro Blasi Esposito (San Paolo)

Sara Bottiroli (Pavia)

Silvano Cristina (Pavia)

Davide Maria Daccò (Pavia)

Ilaria De Cillis (Pavia)

Roberto De Icco (Pavia)

Rui Duarte (Lisbona, Pavia)

Alex Espinoza (Santiago del Cile)

Federica Ferraroni (Parma)

Letizia Gambazza (Parma)

Vanessa Potenza (Berna)

Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolivar)

Gianluigi Riva (Pavia)

Salvatore Terrazzino (Novara)

Michele Terzaghi (Pavia)

Federica Vasapollo (Roma)

Michele Viana (Pavia, Novara)

Cristina Voiticovschi-Iosob (Chishinău)

DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi (Pavia)

DIRETTORE EDITORIALE

Massimo Radaelli (Fidenza)



MATTIOLI 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx

Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)

tel +39 0524 530383

fax +39 0524 82537

www.mattioli1885.com

E-mail: redazione@mattioli1885.com

EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci

E-mail: valeriaccci@mattioli1885.com

FONDAZIONE CIRNA ONLUS

Editore

Piazza castello 19, 27100 Pavia

Fax 0382 520070

E-mail: cirna@cefalea.it

website: www.cefalea.it

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

Biblioteca IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico

Nazionale C. Mondino" (Pavia)

Tel.: +39.0382.380299 - Fax: +39.0382.380448

E-mail: confinia@mondino.it

PRESIDENTE ONORARIO

Giuseppe Nappi

PRESIDENTE

Francesco Maria Avato

DIRETTORE

Massimo Radaelli

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Giuseppe Accroglianò, Francesco Maria Avato, Vincenzo Lista,

Lara Merighi, Giuseppe Nappi, Giorgio Sandrini

SCOPO DELLA RIVISTA

Confinia Cephalalgica et Neurologica pubblica, con periodicità quadrimestrale, contributi teorici e sperimentali di ricerche biomediche e in scienze umane a carattere multidisciplinare, prioritariamente dedicati alle Neuroscienze Cliniche con particolare ma non esclusivo riferimento allo studio, diagnosi e cura delle cefalee e altri *mal di testa*, nell'accezione più vasta di sindromi e manifestazioni dolorose complesse ai confini tra natura e cultura, tra mente e cervello, archetipi, comportamenti e stile di vita. Il nuovo piano editoriale della rivista rispecchia, nella sua architettura, un'idea di "forum circolo", "palestra costellazione" di ricerche e contributi che, a partire dal nucleo centrale delle cefalee e disturbi adattativi correlati, si sviluppa in cerchi di riflessione e approfondimenti sempre più ampi nella convinzione che la comunicazione della scienza non debba parlare solo inglese e che la rivista possa essere uno strumento per costituire una rete di connessione tra le popolazioni non anglofone. Non a caso i titoli, gli abstracts e le parole chiave dei contributi sono pubblicati anche in lingua spagnola.

NORME PER GLI AUTORI

La rivista pubblica articoli originali, rassegne, recensioni, interviste, "ever green".

La proprietà letteraria degli articoli viene ceduta alla Casa Editrice; ne è vietata la riproduzione anche parziale senza autorizzazione della Redazione e senza citarne la fonte.

Gli Autori si assumono la piena responsabilità per quanto riportano nel testo e si impegnano a fornire permessi scritti per ogni materiale grafico o di testo tratto da altri lavori pubblicati o inediti.

La Redazione dopo aver eventualmente consultato i Referees si riserva la facoltà di: accettare gli articoli; accettarli con la riserva che vengano accettate le modifiche proposte; rifiutarli, esprimendo un parere motivato.

Il materiale in formato elettronico, accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori, dovrà essere inviato all'Editore: dr.ssa Valeria Ceci, Redazione Mattioli1885, Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma); valeriaceci@mattioli1885.com, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

- testo: Word versione per Windows;
- tabelle: in formato Word o Excel versione per Windows;
- grafici: in formato Power Point versione per Windows.

Il testo non deve superare le 10 cartelle dattiloscritte (formato A4, doppio spazio, 30 righe per pagina, 60 caratteri), inclusa la bibliografia (max 25 voci bibliografiche).

La prima pagina deve contenere il titolo in lingua italiana, inglese e spagnola (o altra lingua neolatina), il nome per esteso ed il cognome degli Autori, gli Istituti di appartenenza, l'indirizzo del primo Autore, il riassunto in lingua italiana, inglese o spagnola (o altra lingua neolatina) della lunghezza massima di 10 righe e almeno tre Key Words in lingua italiana, inglese e spagnola (o altra lingua neolatina).

Gli articoli originali devono essere di norma suddivisi in: introduzione, materiale e metodi o caso clinico, risultati, discussione. **TABELLE** - Le tabelle (in numero non eccedente la metà delle pagine di testo) devono avere un titolo conciso ed essere numerate con numeri romani. Ogni tabella deve essere scritta su un foglio separato. Tutte le abbreviazioni usate devono essere chiaramente definite.

FIGURE - grafici, fotografie e disegni devono essere di qualità professionale, quindi in formato jpg di buona definizione (risoluzione da 300 dpi in su); devono essere numerate con numeri arabi; le abbreviazioni ed i simboli devono essere adeguatamente spiegati nelle didascalie; devono essere in numero non superiore alla metà delle pagine di testo.

BIBLIOGRAFIA - I riferimenti bibliografici devono essere segnalati nel testo tra parentesi e in numero [es: (1) oppure (1,2)].

Le voci bibliografiche devono essere riportate alla fine dell'articolo e numerate consecutivamente nell'ordine in cui sono menzionate per la prima volta nel testo. Nella bibliografia vanno riportati:

- tutti i lavori citati nel testo e nelle didascalie di tabelle/figure;
- tutti gli autori fino a un massimo di sei. Se sono in un numero superiore, riportare il nome dei primi tre seguiti dalla dicitura "et al.";
- i titoli delle riviste abbreviati seguendo la convenzione in uso dalla NLM (PubMed), altrimenti per esteso.

Alcuni esempi: *per riviste (stile Vancouver)*: Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol 1967; 16:544-552 *per libri*: Kudrow L. Cluster headache: mechanism and management. New York: Oxford University Press 1980; 1-18. Barzizza F, Cresci R, Lorenzi A. Alterazioni ECGrafiche in pazienti con cefalea a grappolo. In: Richichi I. & Nappi G. eds. Cefalee di interesse cardiovascolare. Roma: Cluster Press 1989; 7:133-13 *per abstract*: 4) Caffarra P, Cammelli F, Scaglioni A et al. Emission tomography (SPELT) and dementia: a new approach. J Clin Exp Neuropsychol 1988; 3:313 (abstract)



Mattioli 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE
Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE
Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ
Direttore Commerciale
Marco Spina
Responsabile Area ECM
Simone Agnello
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni

CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA

Registrazione Tribunale di Milano
N. 254 del 18/04/1992
Periodicità quadrimestrale

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 649/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR) o a direct@mattioli1885.com

Confinia Cephalalgica et Neurologica è indicizzata in Scopus.

INDICE

Volume 27 / n. 3

Dicembre 2017

RASSEGNE

- 105 *Raffaele Manni, Riccardo Cremascoli, Michele Terzaghi*
Qualità del sonno, ritmi circadiani e melatonina nella cefalea: fatti e prospettive
- 109 *Santo Gratteri, Damiana Scuteri, Rosa Maria Gaudio, Domenico Monteleone, Pietrantonio Ricci, Francesco Maria Avato, Giacinto Bagetta, Luigi Antonio Morrone*
Benefits and risks associated with cannabis and cannabis derivatives use
- 117 *Sofia Nobre, Juan Jose Maldonado Briegas, Franco Lucchese, Florencio Vicente Castro*
A Psicobiologia do Autismo – reflexão sobre promessas terapêuticas
- 127 *Roberto Fogari, Alfredo Costa*
L'ipertensione arteriosa: storia di un'avventura umana

DALLA RICERCA

- 134 *Rosanna Cerbo, Stefano Brauneis, Fabrizio Consorti, Giuseppe La Torre, Franco Lucchese, Giuseppe Meco, Francesco Orzi, Giuseppe Nappi*
Pain Week: Progetto formativo teorico-pratico per le Facoltà di Medicina, a supporto della legge 38/2010

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 143 *Marta Allena, Michele Viana, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

Qualità del sonno, ritmi circadiani e melatonina nella cefalea: fatti e prospettive

Raffaele Manni, Riccardo Cremascoli, Michele Terzaghi

Unità di Medicina del Sonno ed Epilessia, Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C.Mondino, Pavia, Italy

Riassunto. Varie evidenze scientifiche e cliniche documentano strette relazioni tra cefalea e sonno, con reciproca modulazione dei due fenomeni. La condivisione di networks neuronali a livello ipotalamico e del tronco encefalico nella fisiologia del sonno e nella fisiopatogenesi degli attacchi emicranici spiega in parte l'esistenza di dette relazioni. Sono documentate in letteratura alterazioni del pattern secretorio della melatonina endogena, principalmente blunting dei picchi secretori notturni. Tali alterazioni, verosimilmente in relazione alla disfunzione ipotalamica, allo stile di vita e ad effetti iatrogeni, possono giocare un ruolo nella genesi dei disturbi del sonno e degli attacchi stessi di cefalea, in particolare nelle forme emicraniche e di cefalea a grappolo, ed aprono interessanti prospettive terapeutiche.

Parole chiave: cefalea, sonno, ritmi circadiani, melatonina

SLEEP QUALITY, CIRCADIAN RHYTHMS AND MELATONIN IN HEADACHE; FACTS AND PERSPECTIVES

Abstract. Several pieces of evidence indicate that headache and sleep are strictly related. Melatonin nocturnal secretory patterns were reportedly blunted in various forms of headache during and out of the attacks. The hypothalamic dysfunction underpinning headache attacks in migraine as well as in cluster headache, headache-related life style changes and pharmacological treatments, all may account for altered melatonin secretion in headache sufferers. The altered melatonin secretory patterns may in turn play a role in the genesis of the headache attacks and of sleep disorders which are frequently comorbid with headache. The potential benefit of melatonin and melatonergic agonists in migraine and cluster headache pave the way to new, interesting therapeutic options in these forms of headache.

Key words: headache, sleep, circadian rhythms, melatonin

LA CALIDAD DEL SUEÑO, LOS RITMOS CIRCARDIANOS Y LA MELATONINA EN LA MIGRAÑA: HECHOS Y PERSPECTIVAS

Resumen. Muchas evidencias científicas y clínicas documentan los estrechos nexos entre la migraña y el sueño, con una modulación mutua de los dos fenómenos. El hecho de que la fisiología del sueño y la fisiopatogenia de los ataques de migraña comparten unas redes neuronales a nivel hipotalámico y del tallo cerebral explica en parte la existencia de estos nexos. Alteraciones del patrón de secreción de la melatonina endógena están documentadas en la literatura, principalmente blunting de los picos de secreción nocturna. Estas alteraciones- probablemente relacionadas con la disfunción hipotalámica, con el estilo de vida y con los efectos iatrogénicos- pueden jugar un papel en el origen de los trastornos del sueño y de los propios ataques de migraña y en las cefaleas en racimos, y abren interesantes perspectivas terapéuticas.

Palabras clave: migraña, sueño, ritmos circardianos, melatonina

Introduzione

Varie evidenze della letteratura scientifica e della pratica clinica stessa indicano l'esistenza di stretti legami tra cefalea e ciclo sonno/veglia. Lo studio dell'andamento degli attacchi di cefalea nel corso delle 24 h, con metodi clinici (diari della cefalea) e strumentali (polisonnografia) ha da tempo evidenziato come alcuni attacchi di cefalea possono essere seguiti da sonno, altri aver termine con il sonno, altri occorrere esclusivamente durante il sonno, altri ancora infine avere una ricorrenza in determinati orari nel corso del nictemero suggerendo un ruolo dei ritmi circadiani nel determinismo della ricorrenza temporale degli attacchi (1).

Secondo alcune stime, i soggetti con cefalea, indipendentemente dall'occorrenza degli attacchi durante sonno o veglia, hanno una frequenza di disturbi del sonno più elevata rispetto ai soggetti di controllo, in particolare cinque volte superiori nei soggetti con forme di emicrania e tre volte superiori in quelli con forme di cefalea muscoltensiva. In tutti i casi i disturbi del sonno hanno una frequenza più elevata nelle forme croniche di cefalea rispetto a quelle episodiche (2). In un recente lavoro di epidemiologia di popolazione è stata in particolare documentata una significativa più elevata prevalenza di pattern di sonno insufficiente nei soggetti affetti da emicrania (3).

Le alterazioni del sonno comporterebbero nel lungo termine un abbassamento della soglia nocicettiva con maggior suscettibilità agli attacchi cefalalgici e ulteriore aggravio delle alterazioni del pattern ipnico realizzando così un circolo vizioso tra i due tipi di disturbo (4).

Fisiopatologia delle relazioni tra cefalea e sonno

La genesi delle strette relazioni tra cefalea e sonno, intesa sia come modulazione reciproca dei due fenomeni sia come alta prevalenza di cattiva qualità del sonno nei soggetti con cefalea, è multifattoriale con cause che variano in relazione al tipo di cefalea, all'età e al sesso dei soggetti e che determinano compromissione dei sistemi di regolazione del sonno, omeostatico e circadiano. Il disturbo più frequentemente osservato a livello clinico e documentato in polisonnografia e ac-

tigrafia è la frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni. Tale alterazione del pattern ipnico è spesso in relazione alla comorbilità depressiva, alle terapie antiemicraniche e a patologie intrinseche del sonno quali il bruxismo, la sindrome delle gambe senza riposo e i movimenti periodici degli arti inferiori in sonno, la sleep apnea, e alle parasonnie dell'arousal (sonnambulismo, pavor notturno), in particolare, per quanto riguarda queste ultime, in epoca infantogiovanile. Tuttavia è la condivisione stessa di networks neuronali che entrano nella regolazione fisiologica del sonno e al tempo stesso sono sede delle disfunzioni che generano gli attacchi di emicrania, ad essere responsabile degli stretti rapporti tra cefalee e sonno. Un recente studio di neuroimaging funzionale ha documentato che l'ipotalamo è la prima struttura a risultare attivata all'esordio dell'attacco di emicrania e a influenzare attraverso vie discendenti le sedi neuronali del network trigemino-vascolare a livello del tronco dell'encefalo (5). Come è noto ipotalamo e network neuronali del tronco dell'encefalo sono alla base della regolazione della ciclicità di sonno NREM e REM e del sonno e della veglia nelle 24 ore.

Melatonina endogena nelle cefalee: implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche

Alterazioni del pattern di secrezione endogena della melatonina sono attese nei soggetti con cefalea sulla base sia di quanto detto a proposito del coinvolgimento dell'ipotalamo nella patogenesi degli attacchi di emicrania sia in relazione allo stile di vita dei soggetti cefalalgici e a possibili effetti iatrogeni, data l'interferenza che molti analgesici non steroidei e i betabloccanti, frequentemente usati nel trattamento dei pazienti con cefalea, possono avere sulla secrezione della melatonina.

I dati disponibili in letteratura riguardano soprattutto le forme di cefalea a maggior rischio di avere pattern secretori alterati della melatonina endogena e precisamente: la cefalea ipnica, l'emicrania, la cefalea a grappolo, le forme croniche di cefalea tensiva.

In uno studio sui livelli del catabolita urinario della melatonina nelle 24 ore in 220 soggetti di cui 73 (33%) affetti da emicrania episodica, 73 (33%) da emi-

crania cronica e in 74 controlli, è stato documentato che la concentrazione urinaria della 6-sulphatoxymelatonina si abbassa nell'attacco acuto di emicrania (6) ed è costantemente più bassa negli emicranici cronici e con comorbidità di depressione rispetto a soggetti di controllo (6,7). Coerentemente con questi dati altri Autori (8), hanno documentato blunting dei picchi plasmatici notturni della melatonina in soggetti con cefalea cronica emicranica e tensiva.

In contrasto con i precedenti dati, in un recente lavoro sulla curva di secrezione notturna della melatonina in nove soggetti con cefalea ipnica, non si documentano significative differenze nell'ampiezza e ritmo di secrezione in questi soggetti rispetto a soggetti di controllo (9).

È noto come la Cefalea a grappolo sia oggi considerata una sorta di disordine cronobiologico, caratterizzata da periodicità nictemerale e ultradiana degli attacchi, alterazioni croniche della stabilità del pattern ipnico notturno anche nei periodi di remissione degli attacchi e destabilizzazione del network nocicettivo trigeminale (10). Coerentemente con queste caratteristiche sono state documentate in questa forma di cefalea alterazioni della melatonina endogena consistenti principalmente in blunting dei picchi notturni di secrezione in fase attiva di malattia con ripristino dei patterns secretori nelle fasi di remissione (8).

Quale sia l'origine delle alterazioni, l'alterato pattern secretorio osservato ha potenzialmente implicazioni fisiopatologiche e risvolti terapeutici.

Il blunting e la desincronizzazione del pattern di secrezione endogena della melatonina può avere un ruolo nella genesi dei disturbi del sonno nelle varie forme di cefalea caratterizzate da tali alterazioni. Di fatto vari dati della letteratura documentano effetti positivi della somministrazione esogena di melatonina sia sui disturbi del sonno sia sull'andamento degli attacchi nei pazienti cefalalgici.

L'effetto benefico della melatonina sui disturbi del sonno nel contesto della cefalea è facilmente spiegabile con i noti effetti cronobiotici e, in minor misura, ipnotici della molecola. Più incerta e probabilmente non univoca l'interpretazione degli effetti benefici della melatonina sulla cefalea in sé, con riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi. La melatonina ha, oltre ai noti effetti cronobiotici e ipnotici, effetti

analgesici, antiossidanti e antiinfiammatori, per cui la sua efficacia in varie forme di cefalea potrebbe essere legato a tali proprietà. Tuttavia si può ipotizzare che la melatonina agisca anche indirettamente sulla cefalea proprio in virtù dei suoi effetti positivi sul ritmo e la qualità del sonno notturno.

Resta incerto a tutt'oggi quali siano le posologie ottimali, il timing di somministrazione e la modalità di assorbimento (pronta o a lento rilascio) preferibile della melatonina per ottimizzarne l'effetto terapeutico nel contesto delle sindromi cefalalgiche (10). Si sottolinea però come la formulazione farmaceutica di melatonina a rilascio prolungato 2 mg (MRP 2mg - Circadin®) offra in questo campo un'opzione interessante. Infatti tale formulazione è l'unica autorizzata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) che ha dimostrato un'efficacia clinica significativa sia nell'insonnia di addormentamento sia in quella di mantenimento (11, 12) ed è indicata come opzione terapeutica di prima scelta per il profilo di efficacia e tollerabilità da alcune linee guida per il trattamento dell'insonnia negli adulti di età superiore ai 55 anni (13, 14). La formulazione MRP 2 mg assicura inoltre una standardizzazione di dosaggio rispetto ad altre formulazioni di melatonina non farmaceutiche disponibili in commercio, caratterizzate da un significativo discostamento dal contenuto di melatonina dichiarata e da un variabile grado di contaminazione con derivati del triptofano (15, 16).

Alcuni dati aneddotici della letteratura indicano preliminarmente un effetto terapeutico degli agonisti melatoninergici in alcune specifiche forme di cefalea, in particolare nella cefalea a grappolo (17).

Conclusioni

Sonno e cefalea sono strettamente correlati. Vari fattori tra cui il coinvolgimento dell'ipotalamo nella fisiopatogenesi degli attacchi di emicrania, lo stile di vita dei soggetti cefalalgici, comorbidità ipniche intrinseche ed effetti iatrogeni contribuiscono alla genesi di alterazioni della qualità e del ritmo del sonno in questi pazienti. Lo studio della melatonina endogena, noto marker della funzione circadiana, ha fatto rilevare pattern alterati di secrezione nei pazienti con cefalea con e senza disturbi del sonno. Lo studio di tali patterns apre

interessanti prospettive per una miglior comprensione dei rapporti fisiopatologici tra cefalea e sonno e per nuovi interventi mirati nel trattamento di alcune forme di cefalea come l'emicrania e la cefalea a grappolo.

Bibliografia

1. Nappi G, Miceli G, Sandrini G, Martignoni E, Lottici P, Bono G. Headache temporal patterns: towards a chronobiological model. *Cephalalgia*. 1983; S1 :21-30
2. Ødegård SS, Engstrøm M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study J Headache Pain. 2010 Jun;11(3):197-206
3. Jiyoung K., Soo-Jin C., Won-Joo K., Kwang Ik Y., Chang-Ho Y. and Min Kyung C. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study J Headache Pain. 2017; 18(1): 50.
4. Yang CP, Wang SJ. Sleep in Patients with Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(9):39.
5. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139:1987-1993.
6. Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, Peres MF. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J Headache Pain*. 2008 ;9(4):221-224.
7. Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, Peres MF. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache*. 2010 Mar;50(3):413-419.
8. Bruera O, Sances G, Leston J et al. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. *Funct Neurol*. 2008 ;23(2):77-81.
9. Naegel S, Huhn JI, Gaul C, Diener HC, Obermann M, Holle D. No Pattern Alteration in Single Nocturnal Melatonin Secretion in Patients With Hypnic Headache: A Case-Control Study *Headache*. 2017 Apr;57(4):648-653.
10. Gelfand AA, Goadsby PJ. Headache. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. 2016; 56(8):1257-1266.
11. European Medicines Agency. Circadin: Product Information (SPC). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf Accessed 2017
12. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia Expert Opin Pharmacotherap. 2012 Apr; 13(6):895-905.
13. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24:1577-601.
14. López Trigo JA, González P, Merino M, García P. En: Álamo C, Gil Gregorio P (eds.). *Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría: Insomnio*. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG); 2015.
15. Cerezo AB, Leal A, Alvarez-Fernandez MA et al. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *Journal of food composition and Analysis* 2016; 45: 80-86.
16. Erland LA, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):275-281.
17. Imai N. A Cluster Headache Responsive to Ramelteon, a Selective Melatonin MT1/MT2 Receptor Agonist. *Intern Med*. 2016;55(17):2483-2485.

Benefits and risks associated with cannabis and cannabis derivatives use

Santo Gratteri¹, Damiana Scuteri^{2,3}, Rosa Maria Gaudio⁴, Domenico Monteleone⁵, Pietrantonio Ricci¹, Francesco Maria Avato^{3,6}, Giacinto Bagetta^{2,3}, Luigi Antonio Morrone^{2,3,}*

¹Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro; ²Department of Pharmacy, Health Science and Nutrition; ³University Consortium for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria, Rende (CS); ⁴Department of Medical Science Unit of Legal Medicine, University of Ferrara, Ferrara; ⁵DG Animal Health and Veterinary Drugs, Ministry of Health, Rome, Italy - ⁶Department of Jurisprudence, University of Ferrara; *E-mail luigi.morrone@unical.it

Abstract. *Cannabis sativa L.* has been used as a therapeutic for several centuries. Interestingly, medicinal plant extracts or synthetic cannabinoids exert their activities by binding to specific receptors similarly to endocannabinoids, produced naturally in the body by humans and animals. Although cannabinoids present an interesting therapeutic potential to control several diseases (e.g. pain, epilepsy, dementia, neurodegenerative diseases etc.), still there is insufficient evidence on their efficacy and further rigorous clinical trials are essential to clearly define their therapeutic role. Moreover, cannabinoids use is limited to a few specific indications because of their undesirable psychoactive properties and potential recreational use that determined legal restrictions in most countries by a set of undesirable problems.

Key words: cannabis, endocannabinoids, CB receptors, clinical uses of cannabis and derivatives, and efficacy, and safety

BENEFICI E RISCHI ASSOCIATI ALL'USO DI CANNABIS E DERIVATI DELLA CANNABIS

Riassunto. La *Cannabis sativa L.* è stata impiegata a scopo terapeutico per numerosi secoli. È di notevole interesse evidenziare che gli estratti medicinali della pianta o i cannabinoidi di sintesi esplicano le loro attività legandosi agli stessi recettori a cui si legano gli endocannabinoidi, prodotti naturalmente nel corpo umano ed in quello degli animali. Sebbene i cannabinoidi abbiano evidenziato un interessante potenziale terapeutico in numerose patologie (es. dolore, epilessia, demenza, malattie neurodegenerative, etc.) non ci sono ancora prove sufficienti sulla loro efficacia e ulteriori rigorosi studi clinici sono essenziali per definire chiaramente il loro ruolo terapeutico. Inoltre, l'uso dei cannabinoidi è limitato ad alcune indicazioni specifiche a causa delle loro indesiderabili proprietà psicoattive e del loro potenziale uso ricreativo che ne ha determinato restrizioni legali nella maggior parte dei paesi.

Parole chiave: cannabis, endocannabinoidi, recettori CB, usi clinici, efficacia e sicurezza della cannabis e dei suoi derivati

BENEFICIOS Y RIESGOS ASOCIADOS CON EL USO DE CANNABIS Y DERIVADOS DE CANNABIS

Resumen. *Cannabis sativa L.* ha sido usado como un terapéutico por varias siglos. Curiosamente, concentrados de plantas medicinales o cannabinoides sintético ejercer su actividades por medio de enlace a específicos receptores similarmente como endocannabinoides, producido naturalmente en el cuerpo de humanos y animales. A pesar de que cannabinoides han un interesante potencial terapéutico para controlar varias

enfermedades (p.ej. pain, epilepsia, demencia, enfermedades neurodegenerativa etc.), aún ahí esta evidencia insuficiente en su eficacia y mas riguroso estudios clínico son esencial para definir claramente su rol terapéutico Además, el uso de cannabinoides es limitado a unos pocos indicaciones específico a causa de suyo propiedades psicoactiva indeseable y potencial uso recreacional que determinó restricciones legali en la mayoría de los países.

Palabras clave: cannabis, endocannabinoides, receptores CB, usos clínico, efectividad y seguridad de cannabis y de su derivados

Introduction

Cannabis sativa L. has been used as a therapeutic for many millennia. The beginnings of its use by humans are difficult to trace, because it was cultivated and consumed long before the appearance of writing (1). However, it was not until the 1960s that its main component, (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), was isolated and synthesized. Consequently, research in the pharmaceutical industry and academic laboratories produced a large number of new and structurally related compounds, named cannabinoids, with very potent biological properties. Later it was revealed that these compounds exerted their activities by binding to specific receptors similarly to some compounds, named endocannabinoids, produced naturally in the body by humans and animals (2).

Cannabinoids present an interesting therapeutic potential as antiemetics, analgesics, appetite stimulants, and in the treatment of multiple sclerosis, spinal cord injuries, Tourette's syndrome, epilepsy, Parkinson's disease, dystonia, dementia, glaucoma (1, 3, 4). However, still there is insufficient evidence on the efficacy of cannabis and its derivatives to control some of these diseases (5-6) and further rigorous clinical trials are essential to clearly define the therapeutic role of cannabinoids (7).

For each pathology, it remains to be determined what type of cannabinoid and what route of administration are the most suitable to maximize the beneficial effects of each preparation and minimize the incidence of undesirable reactions. The use of cannabinoids is indeed limited by a set of undesirable problems. These include addiction, diversion, cognitive impairment and increased risk for development of psychosis and psychotic symptoms (7-8).

Pharmacognosy

Cannabis sativa L. (*Cannabaceae*) is an annual herbaceous species originating from Central Asia, which has been used as a source of textile fiber and as a therapeutic for centuries (9). There are several species of cannabis. The most relevant are *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* and *Cannabis ruderalis*. *Cannabis sativa*, the largest variety, grows in both tropical and temperate climates. The two main preparations derived from cannabis are marijuana and hashish.

The Cannabis plant and its products consist of an enormous variety of chemicals: terpenes, phenolic compounds and a group of C21 or C22 (for the carboxylated forms) terpenophenolic compounds grouped under the name of cannabinoids or more recently phytocannabinoids (9). More than 100 different cannabinoids have been reported in the literature (4), although some of these are breakdown products. Phytocannabinoids are synthesized in glandular trichomes present mainly on female flowers and accumulated in the secretory cavity of these glands, which largely occur both in female flowers and in most aerial parts of the plants (9).

Cannabis is one of the oldest psychotropic drugs known to humanity (1) and the major psychoactive ingredient is delta-9-tetrahydrocannabinol, commonly known as THC (Δ^9 -THC). Other cannabinoids include delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabinal (CBN), cannabidiol (CBD), cannabicyclol (CBL), cannabichromene (CBC) and cannabigerol (CBG), present in small quantities and without significant psychotropic effects compared to Δ^9 -THC (10). However, they may have an impact on the product overall effect.

Currently the two main cannabinoids of interest are Δ^9 -THC and CBD. The psychoactive effects of

9-THC are mainly attributable to its action at cannabinoid receptors. On the contrary, cannabidiol is the most abundant nonpsychoactive phytocannabinoid contained in cannabis and it has low affinity for cannabinoid receptors (2).

In cannabis, the content of phytocannabinoids, and especially of Δ^9 -THC, can vary greatly depending on the strain, cultivating factors, and the method of preparation, rendering it extremely difficult to conduct reproducible and consistent pharmacological studies and to accurately assess dosage and therapeutic efficacy of medical cannabis.

Cannabinoid receptors

Cannabinoids exert their actions by binding to specific receptors: the CB1 cannabinoid receptors, discovered by Devane and colleagues (1988) (11), then cloned by Matsuda and colleagues (1990) (12) and the CB2 cannabinoid receptors, identified by Munro and colleagues (1993) (13). Both cannabinoid receptors are part of the G-protein coupled class and their activation results in inhibition of adenylate cyclase activity (14). CB1 receptors are mainly localized at the synaptic terminals of central and peripheral neurons (14). One consequence of their activation is to decrease calcium entry through voltage-dependent calcium channels decreasing neurotransmitter release (15).

Some of the main roles of CB1 receptors are pain and sensory perception, attention, emotion, cognition, memory, mood, movement control, food intake, and autonomic and endocrine functions (2, 16). The cellular localization of CB1 receptors in the mammalian central nervous system (CNS) was first described by *in vitro* autoradiography of receptor binding and *in situ* hybridization of CB1 mRNA. These studies show enrichment of CB1 receptors in the hippocampus, basal ganglia, cerebellum, pyriform and cerebral cortices (17), consistent with regions associated with the psychomotor effects of cannabis. Lower levels were found in hypothalamus and spinal cord. CB1 receptor binding was almost absent from the respiratory centers of the brainstem, consistent with the clinical observation of the low lethality of cannabis overdose. Interestingly, in humans, CB1 receptors are highly expressed in amygdala and

cingulate cortex compared with rat or monkey and may explain interspecies differences in the behavioral effects of cannabinoids. In addition to the CNS, CB1 receptors are widely expressed in the peripheral nervous system, both on sensory nerve fibers and in the autonomic nervous system. CB1 receptors are also found in moderate levels in the testis. CB1 receptors have also been found in peripheral tissues involved in the regulation of energy homeostasis such as intestine, liver, adipose tissues, and skeletal muscle (18).

CB1 receptors are also expressed in some immune cells, but their level of expression is considerably lower than that of CB2 receptors (14).

In comparison, CB2 receptors seem to be located especially in cells and tissues associated with the immune system (14) where they regulate cytokine release and are involved in inflammatory and pain responses (2, 16). Both *in situ* hybridization studies and autoradiographic studies suggest expression of CB2 receptors in multiple lymphoid organs. Cannabinoid CB2 receptor mRNA is found in spleen, thymus, tonsils, bone marrow, pancreas (14). Although early studies suggested that cannabinoid CB2 receptors are absent in the brain, several studies using *in situ* hybridization, radioligand binding assays and RT-PCR detected CB2 mRNA and receptor binding in retina, cortex, striatum, hippocampus, amygdala and brainstem. Interestingly, mRNA for CB2 has been identified also in neonatal rat brain cortical microglia maintained *in vitro* at levels that exceed those for CB1. In addition, recently, Zhang et al., (2016) (19) reported the expression of CB2 receptors in ventral tegmental area neurons suggesting that they modulate dopaminergic activities and cocaine self-administration behavior in rats. Moreover, a significant increase in CB2 receptor levels has been found in microglia surrounding senile plaques of post-mortem Alzheimer's disease (AD) brains suggesting these receptors as a therapeutic target against AD.

Endocannabinoid system

The existence of the receptors implied that endogenous substances in the brain normally bind to them and studies on several lipid fractions collected from

rat brain led to the isolation of arachidonoyl ethanolamide (anandamide; AEA), 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) (20) which bind more or less equally well to CB1 and CB2 receptors, and 2-arachidonoyl glyceryl ether (noladin) which is CB1 selective. AEA behaves as a partial cannabinoid receptor agonist with less CB2 than CB1 efficacy. In addition AEA can also activate type 1 vanilloid receptor (called transient receptor potential vanilloid type1, TRPV1), which is the target for capsaicin, the pungent ingredient in hot peppers.

Moreover, since 2002, evidence has accumulated that endocannabinoids/endocannabinoid-like compounds (but also phytocannabinoids and synthetic cannabinoid ligands) bind to and activate the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs).

The endocannabinoids that have been identified to date are all analogues of arachidonic acid (AA).

Endocannabinoids are synthesised and released by neurons on demand, functioning as neurotransmitters or neuromodulators (2). There is also evidence that endocannabinoids serve as retrograde synaptic messengers.

Following their release, the effects of at least some endocannabinoids are thought to be rapidly terminated by cellular uptake and intracellular enzymatic hydrolysis (21). In particular, the effects of AEA depend on its extracellular concentration, which is controlled by cellular uptake via an AEA membrane transporter (AMT) followed by intracellular hydrolysis to AA and ethanolamine by fatty acid amide hydrolase (FAAH). Conversely, a key factor in AEA synthesis is represented by the N-acyl-phosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase-D (NAPE-PLD). Moreover, monoacylglycerol lipase (MGL) is the major degradative enzyme for 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the brain.

Endocannabinoids along with the proteins that bind, transport, synthesize, and degrade these lipids constitute what is now generally known as the “endocannabinoid system” (22).

Prominent FAAH expression is reported in the cerebellum, hippocampus, neocortex, olfactory bulb and amygdala in which it is present in processes of major output neurons that are postsynaptic to processes containing CB1 receptors suggesting presynaptic retrograde regulation of transmitter release by endocannabinoids. Interestingly, AEA and 2-AG effects involve presynaptic modulation of ion channels that

result in inhibiting glutamate or γ -aminobutyric acid (GABA) release and modulation of protein kinases and gene transcription. Reduction of glutamate and GABA release contributes to short-term synaptic plasticity, while the reduction of glutamate release inhibits excitotoxicity following ischemia. Evidence implicates 2-AG rather than AEA in plasticity while both AEA and 2-AG are involved in neuroprotection (23).

The effects on synaptic plasticity and neuroprotection appear to depend on retrograde transmission in which postsynaptic dendrites release an endocannabinoid that binds to presynaptic CB1 receptors to reduce transmitter release (15).

FAAH expression is also reported in areas concerned with nociceptive transmission (periaqueductal grey, thalamus, and the spinal cord) and dorsal root ganglion. Interestingly, Nucci and colleagues (2007) (24) reported that in rat retina, ischemic insult followed by reperfusion resulted in enhanced FAAH activity and protein expression paralleled by a significant decrease in the endogenous AEA tone, whereas the AEA-membrane transporter or the AEA-synthase NAPE-PLD were not affected. Systemic administration of a specific FAAH inhibitor (e.g., URB597) reduced enzyme activity and minimized the retinal damage observed in ischemic-reperfused samples (24). MGL, though it has a somewhat similar distribution as FAAH, is localized presynaptically rather than postsynaptically, with a near complementary distribution of MGL and FAAH immunoreactivities in rat hippocampus, cerebellum and amygdala; with MGL in presynaptic and FAAH in postsynaptic processes. The presynaptic contacts contained CB1R-immunoreactivity. These data are consistent with the presence of MGL presynaptically as well as the identity of 2-AG as a retrograde transmitter at excitatory synapses. Interestingly, recent data demonstrate that MGL in astrocytes is an important regulator of 2-AG levels, AA availability, and neuroinflammation.

Clinical use of cannabis and cannabis derivatives

From the discovery of the endocannabinoid signaling system several studies started to investigate the endocannabinoid physiopathological roles in central and

peripheral nervous system. It was soon clear that this system has a crucial role in the homeostasis of several physiological processes and then its up or down regulation can underlie several diseases, including emesis, obesity, metabolic disorders, hepatic diseases, pain, inflammation, and neurological and neuropsychiatric disorders (2, 4). Thus endocannabinoids, synthetic agonists, antagonists, FAAH and MGL inhibitors are in the market but much of them are currently under investigation in different experimental models or in clinical trials for the treatment of all these disorders.

The clinical use of cannabis and cannabis derivatives is mainly indicated for the treatment of severe or chronic pain associated with various disorders, such as multiple sclerosis, cancer, and rheumatoid arthritis (2, 4). Other indications include the increase in appetite and reduced nausea in patients affected by AIDS/HIV and cancer, treatment of muscle spasms, and sleep disorders (1, 2, 4).

The main limitation of medical cannabis preparations resides in the psychotropic side effects associated with Δ^9 -THC content. Δ^9 -THC acts a partial agonist at both CB1 and CB2 receptors. For this reason, several research strategies started to limit the action of cannabinoid ligands at a central level, including use of synthetic ligands, peripherally restricted cannabinoid receptor ligands, CB2 receptor selective ligands, and allosteric modulators.

In particular, nabilone, a synthetic analog of Δ^9 -THC and dronabinol, the synthetic levorotatory enantiomer of Δ^9 -THC, nonselective CB1/CB2 agonists, are licensed in some countries for the suppression of nausea and vomiting produced by chemotherapy (25). Dronabinol is also licensed for the treatment of anorexia and weight loss in patients affected by AIDS/HIV (25). Rimonabant was the first CB1 receptor antagonist/inverse agonist to be licensed for the treatment of obesity but, psychiatric side effects, potentially due to its inverse agonist effect at central CB1 receptors, resulted in its removal from the market (26). Sativex, a cannabis-derived formulation containing Δ^9 -THC together with the non-psychoactive cannabinoid, cannabidiol, is licensed for the relief of spasm in multiple sclerosis and as adjunctive treatment for symptomatic relief of pain (e.g. neuropathic pain in adult patients with multiple sclerosis) (25).

Recently, the research is moving towards accessing the therapeutic potential of CBD, in particular on its antiepileptic (25) and anti-nausea properties. Interestingly, data from a trial of cannabidiol found benefit in treatment-resistant pediatric epilepsy as a Dravet syndrome. The antioxidant and anti-inflammatory properties of CBD have led to investigation of cannabinoids in neurodegenerative disorders including Huntington's disease, Parkinson's disease and neonatal hypoxia-ischaemia.

The activation of CB2 receptors by selective ligands is devoid of psychotropic effects and it seems to have a potential therapeutic application in pain, cancer and peripheral or neurodegenerative disorders that involve inflammation (16). Conversely to nabilone and dronabinol, ajulemic acid (AJA), a synthetic analog of Δ^9 -THC-11-oic acid, the major metabolite of Δ^9 -THC, shows selective activity at CB2 receptors and displays promising anti-inflammatory properties. AJA is currently in clinical trials for the treatment of four chronic inflammatory diseases, such as cystic fibrosis, systemic sclerosis, dermatomyositis and systemic lupus erythematosus (24).

However, early clinical trials with CB2 agonists, especially in models of pain have been discouraging (16). This is probably due to a non-high selectivity for CB2 receptors by available agonists and also to the discrepancy between experimental models of pain and patients enrolled in clinical trials (16). A potential therapeutic strategy is also represented by the allosteric modulation of cannabinoid receptors to limit the possible adverse effect of drug overdosing. However, current available CB1 allosteric ligands such as pregnenolone have demonstrated poor target selectivity and psychochemical properties *in vivo*.

It is necessary to highlight that only a limited number of clinical trials have been conducted so far in order to accurately assess the efficacy and safety of medical cannabis (7, 25). Moreover, a recent meta-analysis found that cannabinoids were associated with only modest benefits for chemotherapy-related nausea and vomiting, small and inconsistent benefits for pain and spasticity, and inconclusive benefits for other indications such as improvement of appetite and weight, reduction in tic severity, and improvement of mood or sleep (27). In addition, cannabinoids were associated

with an increased risk of short-term adverse effects including dizziness, drowsiness, confusion, hallucination, dry mouth, nausea, vomiting, fatigue, somnolence, etc (27). More recently, other studies reported a limited evidence to support the use of cannabinoids in patients with rheumatoid arthritis (5) and fibromyalgia (6).

Risks associated with cannabis and cannabis derivatives use

Cannabis has a long history of medicinal use, however, unpleasant adverse effects may limit their use. In particular, cannabinoids and cannabis have acute and long-term adverse effects (7). Short-term cannabis use impairs cognition (28). In particular are affected verbal learning, memory, and attention, however, psychomotor impairment also occurs (28). These deficits arise from impairments identified in brain areas involved in cognition such as hippocampal, prefrontal and sub-cortical networks. Driving after cannabis use is associated with an increased risk of accidents and marijuana is the illicit drug most frequently reported in connection with impaired driving and accidents, including fatal accidents. Conversely, long-term cannabis use may lead to dependence. Approximately 180 million people currently use cannabis worldwide. According to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction cannabis is the most commonly used illicit drug in Europe. An estimated 83.9 million Europeans used cannabis in the last year (51.5 million males and 32.4 million females) (29).

Cannabis dependence is more common with earlier age of initiation and higher levels of use. Sudden cessation of regular heavy cannabis use is associated with a distinctive withdrawal syndrome characterized by irritability, depression, anxiety, sleep problems, restlessness, decreased appetite/weight loss, cravings, and a range of physical symptoms (e.g., stomach pain, shakiness/tremors, sweating, fever, chills, or headache) (30). Persistent cannabis use results also in long-lasting cognitive impairments and cessation of use did not fully restore neuropsychological decline. Early marijuana use is associated with impaired school performance and an increased risk of dropping out of school (31). Heavy marijuana use has been linked to lower

income, greater need for socioeconomic assistance, unemployment, criminal behavior, and lower satisfaction with life. Long-term cannabis use is also associated with an increased risk of mental illness (31). In particular, psychosis is one of the most serious among the adverse effects associated with cannabis use and higher levels of cannabis are associated with greater risk of psychosis (8).

Epidemiologic data indicate a causal effect of cannabis in anticipating, triggering, or exacerbating psychosis in vulnerable individuals and in worsening the course and outcome of the illness in those who continue to use the substance (8). Regular cannabis use is also associated with an increased risk of anxiety and depression but causality has not been established. Furthermore, recently, a temporal relationship between the use of cannabis derivatives and stroke in young people has been described. Long-term cannabis may lead to respiratory risk and possibly cancer although the evidence is weak and inconsistent. Several studies indicated cannabis use during pregnancy may compromise certain pregnancy outcomes such as fetal growth; however, Chabarria and colleagues (2016) (32) reported that marijuana exposure alone is not associated with significant perinatal adverse outcomes and co-use with cigarette smoking rendered increased risk over either alone.

Conclusion

Although *Cannabis sativa* has been used as a therapeutic for several centuries, the clinical use of medicinal plant extracts or synthetic cannabinoids have been largely empirical and limited to a few specific indications because of their undesirable psychoactive properties and potential recreational use that determined legal restrictions in most countries. The limitations of use of medical cannabis include also non-psychological long-term side effects. Therefore, it is necessary to educate patients and the public about the serious mental and physical health risks associated with cannabis use and abuse.

Clinical evidence supports cannabis and cannabinoids use only in a limited number of diseases, but there is significant community pressure for use be-

yond these conditions and legalization and liberalization initiatives continue to spread. However, since the withdrawal from the market of the first cannabinoid targeting synthetic compound, rimonabant, there has been a paucity of translational pharmacology concerning the cannabinoid system. In fact, although cannabinoid receptors control a variety of physiological functions, the complexity of endocannabinoid signaling makes it difficult to develop compounds with defined pharmacology, accurate dosing, minimal adverse effects and optimal efficacy. In addition, in cannabis preparations it may be that therapeutic benefits are effected by the mixture of compounds rather than by the isolated cannabinoid. Moreover, the composition and bioavailability of cannabis vary across preparations of the substance and routes of administration. Therefore, further clinical trials, well-designed, carefully executed and powered for efficacy, are essential to clearly define the therapeutic role of cannabinoids.

References

- Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 105: 1–25
- Pertwee RG. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 231: 1–37
- Nucci C, Gasperi V, Tartaglione R, Cerulli A, Terrinoni A, Bari M, De Simone C, Agrò AF, Morrone LA, Corasaniti MT, Bagetta G, Maccarrone M. Involvement of the endocannabinoid system in retinal damage after high intraocular pressure-induced ischemia in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2997–3004.
- Pertwee RG. *Handbook of Cannabis*, 1st ed. (Oxford University Press, Oxford, 2014).
- Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016; 30: 47–61
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh S, Landry T, Leclercq S, McDougall JJ, Shir Y, Shojania K, Walsh Z. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 68: 681–8
- Andrade C. Cannabis and neuropsychiatry, 1: benefits and risks. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77: e551–4
- Andrade C. Cannabis and Neuropsychiatry, 2: The Longitudinal Risk of Psychosis as an Adverse Outcome. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77: e739–e742
- Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016; 4: 7–19
- McKim, WA. *Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology*, 4th ed. Prentice-Hall, Upper Saddle River. 2000.
- Devane WA, Dysark FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology.* 1988; 34: 605–613
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346: 561–564
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365: 61–65
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002; 54: 161–202
- Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 2001; 410: 588–592
- Dhopeswarkar A, Mackie K. CB2 Cannabinoid receptors as a therapeutic target—what does the future hold? *Mol Pharmacol.* 2014; 86: 430–437
- Westlake TM, Howlett AC, Bonner TI, Matsuda LA, Herkenham M. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an *in vitro* receptor autoradiography and *in situ* hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience.* 1994; 63: 637–652
- Romanelli L, Palmery M, Tucci P, Amico MC, Morrone LA, Valeri P. Involvement of the cannabinoid CB1 receptor in the opioid inhibition of the response to cholecystokinin and acute withdrawal response. *Neurotoxicology.* 2005; 26: 819–827
- Zhang HY, Gao M, Shen H, Bi GH, Yang HJ, Liu QR, Wu J, Gardner EL, Bonci A, Xi ZX. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol.* 2016; 22: 752–765
- Di Marzo V, De Petrocellis L, Bisogno T. The biosynthesis, fate and pharmacological properties of endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 168: 147–185
- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2000; 21: 218–224
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4: 873–884
- Pellegrini-Giampietro DE, Mannaioni G, Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death. *FEBS J.* 2009; 276 :2–12.
- Nucci C, Bari M, Spanò A, Corasaniti M, Bagetta G, Maccarrone M, Morrone LA. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pres-

- sure control to neuroprotection. *Prog Brain Res.* 2008; 173: 451-164.
25. Bolognini D, Ross RA. Medical cannabis vs. synthetic cannabinoids: What does the future hold? *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97: 568-570
 26. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 558-70
 27. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313: 2456-2473
 28. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition- A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 2016; 79: 557-567
 29. European Drug Report, 2016 – Trends and developments. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
 30. Allsop DJ, Norberg MM, Copeland J, Fu S, Budney AJ. The cannabis withdrawal scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 119: 123-129
 31. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MA, Curran HV, Baler R. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73: 292-297
 32. Chabbarria KC, Racusin DA, Antony KM, Kahr M, Suter MA, Mastrobattista JM, Aagaard KM. Marijuana use and its effects in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 506.e1-7

A Psicobiologia do Autismo – reflexão sobre promessas terapêuticas

Sofia Nobre¹, Juan José Maldonado Briegas², Franco Lucchese^{3,4}, Florencio Vicente Castro²

¹Universidade do Porto (Portugal); ²Universidad de la Extremadura, Badajoz (España); ³Sapienza Università di Roma; ⁴Pain Comorbidity Science and Society, Fondazione CIRNA Onlus (Italia)

Resumen. Este estudo conta com a revisão sistemática de aproximadamente meia centena de artigos científicos sobre o autismo, permitindo-nos considerar muito ainda haver a desbravar nesta sensível matéria, como indica a literatura. Todavia reconhece-se a vital importância do sistema da oxitocina fundamentalmente e da vasopressina. Ressalvamos ainda o reforço do sucesso terapêutico verificado com terapias como musicoterapia, teatro e terapias de treino de emoções e de expressão de afectividade.

Palabras clave: Autismo, oxitocina, vasopressina, afecto, terapia.

THE PSYCHOBIOLOGY OF AUTISM - A REFLECTION ON THERAPEUTIC PROMISES

Abstract. This study relies on the systematic review of approximately fifty scientific articles on autism, allowing us to consider still a lot to explore in this sensitive matter, as the literature indicates. However, the vital importance of the oxytocin system and vasopressin is fundamentally recognized. We also emphasize the reinforcement of the therapeutic success verified with therapies such as music therapy, theater and therapies of training of emotions and expression of affectivity.

Key-words: Autism, oxytocin, vasopressin, affection, therapy.

LA PSICOBIOLOGIA DELL'AUTISMO – UNA RIFLESSIONE SULLE PROMESSE TERAPEUTICHE

Riassunto. Questo studio prende in considerazione una revisione sistematica di circa cinquanta articoli scientifici sull'autismo, permettendoci di considerare che ancora c'è molto da esplorare in questa materia, come indica la letteratura scientifica. Tuttavia, è importante riconoscere il ruolo fondamentale dei sistemi di ossitocina e vasopressina. Sottolineiamo inoltre il rafforzamento del successo terapeutico verificato con terapie quali la musicoterapia, il teatro, nonché il training emozionale e le terapie di espressione dell'affettività.

Parole chiave: Autismo, ossitocina, vasopressina, emozioni, terapia

Considerações prévias

Vivemos numa época de grandes mudanças. O século XXI apresenta-se como um século de grandes transformações pelos inequívocos e grandes progressos da tecnologia e inerente globalização. Podendo ser considerado como um movimento democrático ou de

democratização do conhecimento e esforço por garantir a sua eficácia na exequibilidade de programas mais de promoção da saúde do que de protecção e prevenção da doença, privilegiando modelos de ensino que garantam igualdade de oportunidades ao maior número possível de sujeitos respeitando a sua idiossincrasia e/ou diferenças, contanto com uma vontade de ampli-

tude ou abrangência da adaptabilidade dos modelos adoptando mais estratégias de inclusão e inerentes técnicas de reforço e acolhimento da diferença, do que de exclusão ou punição.

Neste contexto pretendemos aportar maior conhecimento no que à Perturbação do Espectro Autista diz respeito, pretendendo assim contribuir para a eficácia dos modelos de inclusão na Educação, apresentando uma revisão da literatura sobre esta ainda enigmática perturbação.

Determinantes Biológicos e Sociais

Sabemos que o comportamento social humano se desenvolve sob influência de factores genéticos, ambientais e culturais, como sublinham Skuse, D.H. & Gallagher, L. (1) e que a perturbação do espectro autista é neurodesenvolvimental e resulta de condicionamentos genéticos e ambientais Hadjikhani, N., (2).

Reflectindo sobre o eventual papel que, poderia representar no autismo, a oxitocina, vulgo hormona do amor e do instinto materno, e por conseguinte da empatia e competência social, surge-nos o artigo de Martin-Du Pan, R.C. (3) que nos explica que enquanto um octapeptídeo sintetizado no hipotálamo que estimula a produção do leite materno e as contracções uterinas, no cérebro esta hormona age como um neuropeptídeo, podendo inibir a actividade da amígdala envolvida na resposta ao medo, através do sistema gabaérgico, e também induzir o comportamento protector da mãe ao seu filho através do sistema dopaminérgico, a oxitocina desempenha assim um papel na confiança, empatia, generosidade, stress e sexualidade, estando portanto a ser clinicamente testada de forma a revelar o potencial benefício de administração a pacientes com autismo, depressão e fobia social.

Skuse & Gallagher (1) elucidam que a cognição social contempla a competência para compreender e responder adequadamente aos outros, bem como auto-conhecimento e teoria da mente, ou seja, a competência para pensar sobre as emoções e o comportamento na perspectiva da outra pessoa. É agora reconhecido o papel crucial dos neuropeptídeos oxitocina e vasopressina implicados nas diferenças individuais do comportamento parental, reconhecimento social e

comportamentos de afiliação. A cognição social é processada através dos circuitos da recompensa do sistema dopaminérgico. E são os processos da recompensa que constroem as relações sociais quer parentais quer de ligação a pares, e influenciam as interacções que requerem confiança, ou altruísmo. O impacto da regulação emocional no comportamento social, incluídos humor e ansiedade, são também mediados pelo sistema serotoninérgico, portanto alteração na actividade deste influencia a resposta emocional, incluindo sentimentos subjectivos, respostas fisiológicas, expressões emocionais, e a tendência para se empenhar numa acção é consequência deste estado emocional.

Green, J.J. & Hollander, E. (4) referem que a oxitocina é um nonapeptídeo (i.e., tem nove aminoácidos) sintetizada nos neurónios magnocelulares do núcleo paraventricular e no núcleo supraóptico do hipotálamo, e é libertada por intermédio dos terminais dos axónios da pituitária posterior, simultaneamente, via sistema periférico, em que está envolvida na produção do leite e facilitação da contracção uterina, e sistema central onde age enquanto neuromodulador conjuntamente com a vasopressina, peptídeo de semelhante estrutura. Atendendo a que o autismo é uma perturbação neurodesenvolvimental caracterizada por disfunção em três domínios: discurso e comunicação, comportamentos compulsivos e repetitivos com interesses restritos e défice social, a oxitocina e vasopressina têm um papel na etiologia do autismo, particularmente no défice social. Uma vez que a prevalência de perturbações sociais como o autismo e esquizofrenia é mais elevada e de grau mais severo nos homens do que nas mulheres, o que sugere poder tratar-se de alguma contribuição das hormonas sexuais, e tendo em conta o elevado grau de hereditariedade, Murakami et al (5), avaliaram a interacção social com expressão genética para dois neuropeptídeos a oxitocina e a vasopressina usando cobaias adultas, tendo observado correlação positiva entre a interacção social e receptores da oxitocina e vasopressina, as quais obtinham maior expressão, quanto maior a interacção social, apresentando correlação com o estrogénio, indicando que os sistemas da oxitocina e vasopressina são regulados pelos receptores do estrogénio.

Aiello & Whitaker-Azmitia (6) demonstraram que a expressão fenotípica das perturbações do espectro autista variam amplamente em severidade e

características, indicando que um número de factores etiológicos estejam envolvidos. Um resultado consistente é a incidência do autismo se verificar mais em meninos do que em meninas, e por conseguinte poder indicar que os comportamentos autistas são uma forma extrema de típico comportamento masculino (extremo macho), incluindo falta de empatia e défices da linguagem e um vulgo denominado comportamento sistematizado elevado, como atenção para o detalhe e colecção. Apontando assim para a possibilidade de que uma alteração durante a diferenciação sexual do cérebro, possa ocorrer no autismo. Durante a diferenciação sexual do cérebro, duas regiões cerebrais são muito dimórficas sexualmente – a amígdala e o hipotálamo. Veja também Guidetti et al. (44). Ambas implicadas na hipótese neuroendócrina do autismo, onde o equilíbrio entre oxitocina e cortisol pode contribuir para a perturbação. Pfaff, Rapin & Goldman (7) apontam dois factores de interacção primordiais para o desenvolvimento do autismo no sexo masculino: os efeitos moleculares da testosterona em combinação com o stress ambiental que os meninos possam experienciar no útero, no período neonatal ou durante os primeiros anos de vida. De facto, as meninas não só não têm altos níveis de testosterona que causam impacto na amígdala como estão protegidas pelas hormonas de estrogénio, oxitocina e receptores da oxitocina. Olza Fernández, Marín Gabriel, López Sánchez & Malalana Martínez (8) discutem o possível efeito da manipulação da oxitocina durante o período perinatal na etiologia do autismo, uma vez que o estudo dos processos neuro-hormonais e comportamentais e dos mecanismos neuronais envolvidos no desenvolvimento da vinculação entre mãe e bebé receberam imensa atenção nos últimos anos, tendo sido reconhecido o papel central da oxitocina na regulação do comportamento social, incluindo o comportamento sexual, vinculação mãe-bebé e reconhecimento e memória social, bem como a importância do alto nível plasmático da oxitocina atingido na circunstância de nascimento vaginal que foi relacionado com a presença de um período sensível que parece facilitar a inicial vinculação mãe-bebé.

Neste contexto, referindo Gurrieri & Neri (9) temos que as perturbações do espectro autista são de apresentação clínica complexa e de etiologia amplamente desconhecida, embora o papel preponderante

de factores genéticos colha grande aceitação e que os estudos identifiquem genes ou variações cuja alteração está associada ao autismo, ainda não se encontrou um factor específico responsável por um substancial número de casos, assim as alterações epigenéticas podem ter aqui um papel, como demonstrado pela ocorrência de autismo com condições genéticas causadas por mutações genéticas ou de regiões. Referem ainda o artigo de Gregory et al do mês anterior que reporta alterações genómicas e epigenéticas do gene responsável pela recepção da oxitocina (OXTR). O envolvimento deste gene foi equacionado quando “apagado” num paciente autista e na subsequente análise de um grupo de pacientes sem autismo mostrava não estar apagado. Estes resultados ilustram os dois maiores pontos do actual debate sobre a etiologia e patogénese do autismo: o papel da oxitocina, reconhecido pelo seu envolvimento na modelação do comportamento humano e o possível envolvimento em mecanismos epigenéticos.

A oxitocina, tal como também indicam Scantamburlo, G., Anseau, M., Geenen, V. & Legros, JJ. (10), Kato et al (11) é da maior relevância no estudo da perturbação do espectro autista, sendo crucial atentar no seu papel, uma vez que é reconhecida como fundamental quer na interacção social quer na redução do stress, relacionada assim com o envolvimento social, sexual, com os laços mãe-criança, ansiedade, humor, controlo alimentar e memória e tal como reforçam Campbell et al (12), as variações no sistema de sinalização da oxitocina contribuem para a susceptibilidade da perturbação. Bethlehem, van Honk, Auyeung & Baron-Cohen (13) reforçam o papel do sistema da oxitocina, tendo em conta as suas projecções difusas pelo cérebro e interacções com outros sistemas tais como o dopaminérgico, afirmando que a oxitocina não só tem o papel de modular a actividade num conjunto específico de regiões cerebrais, mas também a conectividade funcional entre essas regiões. E Inoue et al (14) demonstraram que o sistema da oxitocina esta associado com o volume da amígdala, uma das regiões do cérebro com maior densidade de oxitocina, sublinhando que obter a sua medida, através de ressonância magnética, se revelara uma ferramenta de grande utilidade para avaliar a ligação complexa entre a oxitocina e a disfunção social no autismo.

Segundo Insel (15) a neurociência explora o complexo território da socialização entre percepção e

acção onde se insere o reconhecimento, valor e significado, sendo a oxitocina e também a vasopressina o caminho de exploração do “assunto obscuro” da neurociência do social e, portanto, importantes para a cognição social nomeadamente no que concerne os défices sociais do autismo. Também a dopamina, tal como ilustram Baskerville & Douglas (16), representa um papel preponderante enquanto um importante neuromodulador com abrangentes efeitos no sistema nervoso central (SNC), uma vez que a disrupção do sistema dopaminérgico pode causar profundos efeitos no humor e comportamento, e tal como é sabido, com implicações em várias perturbações comportamentais neuropsiquiátricas como o autismo, e a oxitocina emerge assim neste contexto, dado o notório défice social observado, enquanto influenciada pela alteração dos níveis da dopamina. A oxitocina deve, portanto, ser encarada como uma substância neuronal chave relacionada com os sistemas centrais da dopamina, o que sugere a existência de uma relação positiva dopamina/oxitocina no comportamento social e associada a perturbações como disfunção sexual, autismo, adição, anorexia/bulimia e depressão. Referem ainda que embora sejam necessários mais estudos para estabelecer a ligação dopamina/oxitocina nas perturbações humanas, os estudos com animais parecem indicar a existência de circuitos cerebrais em que as interações dopamina e oxitocina representam no mínimo, em parte, um papel de mediador dos comportamentos sócio-afiliativos, reconhecendo-se o seu potencial terapêutico na melhoria do humor e comportamentos sócio-afiliativos em pacientes com profundos défices sociais e/ou com dependência de drogas.

Tobin, V.A. et al (17) explicam que vários peptídeos quando libertados enquanto mensageiros químicos no cérebro têm influência poderosa em comportamentos complexos. Principalmente a oxitocina e vasopressina, que anteriormente entendidas enquanto hormonas cuja acção se resumia aos órgãos periféricos, é agora conhecida a sua libertação no cérebro onde desempenham um papel fundamental nos comportamentos sociais e em que nomeadamente os polimorfismos do receptor V1a da vasopressina foram associados ao autismo, e relativamente a esta dinâmica, o seu estudo com ratos reporta que ao bloquear as acções da vasopressina no bulbo olfactivo é comprometida a

habilidade de reconhecimento social e que agonistas e antagonistas da vasopressina podem modular o processamento de informação, indicando que a informação social é processada em parte pelo sistema intrínseco da vasopressina do sistema olfactivo.

Brang, D. & Ramachandran, V.S. (18) atendendo a que o autismo é uma perturbação caracterizada por um comprometimento social, défice na linguagem e empatia, e uma profunda incapacidade em adoptar o ponto de vista de outro – falha na construção de uma “teoria da mente” para interpretação de pensamentos e intenções dos outros, demonstraram que estes sintomas podem ser explicados em parte pela escassez dos neurónios-espelho, e em adição, a uma congénita aplasia/displasia do bulbo olfactivo e consequente redução dos receptores da vasopressina e oxitocina, podendo também dever-se a epilepsia no lobo temporal que afecte o recentemente descoberto terceiro sistema visual rico em neurónios-espelho da “empatia”, causando deficiências nestes e inerente perda de empatia e introspecção.

Odent, M. (19) testou a hipótese de que quando duas patologias partilham o mesmo período crítico de interacção gene-ambiente esperam-se mais semelhanças entre ambas em termos de perspectivas clínica e patofisiológica. Na sua pesquisa pelas palavras-chave “autismo” e “anorexia nervosa” (mas não bulimia nervosa) levou-a a estudos que sugeriam como crítico o período perinatal para ambas e várias equipas de investigação clínica enfatizaram a importância de traços autistas na anorexia nervosa, bem como défices no processamento da oxitocina em ambas. Os grupos autistas apresentavam um nível de oxitocina mais baixo no sangue do que os grupos normais, aumentando com a idade apenas no normal, e por outro lado também foi reportado que o nível de oxitocina no líquido cérebroespinal é menor nas mulheres anorécticas do que nas bulímicas ou no grupo de controlo, sugerindo que a anorexia nervosa pode ser considerada uma variação feminina do espectro autista, adiantando que uma interpretação plausível é que a exposição pré-natal a hormonas masculinas possa proteger a expressão da doença: meninas com um irmão gémeo apresentam menor risco de desenvolver anorexia, comparativamente ao grupo com irmã gémea e grupo de controlo. Ainda sublinha que o período perinatal parece ser crítico para todas as perturbações relacionadas com a capacidade de amar

(inclusivamente a si próprio), com a agressão (inclusivamente auto-destrutiva), ou com a sociabilidade. E formula que a grande questão, neste momento em que se aprende que a oxitocina sintética pode ter acção em toda a placenta, é se o período perinatal será crítico para a organização do sistema da oxitocina; por outro lado, no que concerne a génese dos tipos metabólicos, a vida pré-natal é que parece ser crítica.

Neuhaus, E., Beauchaine, T.P. & Bernier, R. (20) recordam que embora o autismo seja definido por défices nas três áreas do funcionamento (social, da comunicação e comportamental), comprometimento do interesse social e restrito repertório de comportamentos são centrais para o conhecimento desta perturbação. Pelo que uma melhor compreensão dos sistemas neurobiológicos do comportamento social pode ser útil para a prevenção, bem como para identificação e intervenção precoce. Entre os mecanismos mais promissores dos comportamentos sociais em défice no autismo encontram-se as redes neuronais que envolvem a amígdala, o sistema meso-cortical-límbico da dopamina e o sistema da oxitocina, particularmente os da recompensa.

Kurth, F. et al (21) referem que no autismo a interacção social está comprometida, há desvio no uso da linguagem, assim como padrões de comportamento restrito e estereotipado e que estas características são independentes da idade, Q.I. e género, tendo obtido neuroimagem de diminuída matéria cinzenta na região hipotalâmica que sintetiza as hormonas mais relevantes do comportamento, a oxitocina e vasopressina, concluindo dada a disfunção deste sistema que a oxitocina e neuropeptídeos relacionados devem ser objecto de maior investigação pelo potencial terapêutico revelado.

Uma historia de Afecto e Ciência

Reflectindo sobre as implicações dos diversos sistemas neurobiológicos, quer da oxitocina e vasopressina, quer da dopamina e serotonina, no autismo, os quais nos exigem reflexão sobre a qualidade das relações de amor, nomeadamente a primeira e primária, a relação mãe-filho, recordamos ser crucial atender ao facto de que as neurociências contribuíram para trazer à luz os mecanismos envolvidos no amor.

E a respeito da neurologia do amor Collongues, N., Cretin, B., de Seze, J. & Blanc, F. (22) reconhecem-lhe um estado emocional complexo de difícil definição e que em consideração aos estudos antropológicos é possível distinguir neste sentimento três comportamentos distintos: luxúria, atracção por um parceiro específico e vinculação conjugal ou filial, em que e para cada qual, os recentes estudos identificaram redes neuronais específicas, apontando a relevância da vasopressina e oxitocina na escolha de parceiro e promoção da vinculação, ressaltando que patologias de vinculação como no autismo começam a ser identificadas.

E reflectindo sobre a necessidade de Bem-estar, essencial ao ser humano, e sobre a vulnerabilidade do autismo, pelos défices evidenciados no processamento emocional e social, derivado dos seus condicionalismos genéticos e ambientais, Ishak, W.W., Kahloon, M. & Fakhry, H. (23), num artigo de revisão da literatura, a respeito dos efeitos da oxitocina no bem-estar, obtiveram, através da pesquisa de artigos científicos de estudos com humanos, com a palavra-chave oxitocina, desde 1959 a 2009 na Medline, Pubmed, and PsychINFO, 287 artigos dos quais seleccionaram para este artigo 102. Referem o papel central da oxitocina no bem-estar e há muito implicada na ligação materna, comportamento sexual e comportamentos sociais, resultando ainda da sua investigação enquanto indutora de uma sensação generalizada de bem-estar, calma, promotora de interacção social, aumento da confiança e diminuição do medo, bem como alterações endócrinas e fisiológicas. Alguns efeitos são temporários e a sua libertação está associada com a indução de acções bioquímicas secundárias mediadoras de benefícios de longo termo como redução da pressão sanguínea, calma e comportamento de afiliação, está envolvida quer na causa como no benefício da interacção social, e a sua disfunção está associada a diminuição da qualidade de vida tal como observado no autismo, esquizofrenia e fobias sociais, representando assim um potencial papel na promoção do bem-estar interpessoal e individual e com aplicações especialmente nas perturbações caracterizadas por medo persistente, comportamentos repetitivos, confiança reduzida e evitamento de interacções sociais.

Durante décadas o autismo foi entendido enquanto fruto de vinculação não adequada, actualmente este

modelo volta a ser questionado, uma vez que a neurobiologia do autismo revela alterações nos sistemas que regulam os laços afectivos e sociais. Não há interacção social adequada, sem estado emocional equilibrado. A aprendizagem desenvolve-se em interacção com o meio. Sem adequada contenção, conteúdos elaborados, não obtemos uma mente que consiga pensar, como desenhou Bion (24), na sua Teoria do Pensamento, e sublinhava Klein (25) o papel fundamental da vinculação precoce para o desenvolvimento saudável do ser humano.

Kortesluoma, S. & Karlsson, H. (26) referem, em relação a este propósito, que a oxitocina tem sido reportada enquanto modulador do comportamento humano, em várias interacções sociais, das quais sublinham ser a ligação entre mãe e criança a primeira relação social, e por conseguinte fundamental, uma vez que a qualidade da vinculação pode afectar a sensibilidade do sistema de regulação do stress, através da modulação do desenvolvimento do sistema da oxitocina da criança, podendo afectar o comportamento social na idade adulta e ser um dos riscos ou um dos factores de resiliência para as perturbações mentais e doenças cardiovasculares. A oxitocina tem sido significativamente associada ao autismo e depressão onde estão significativamente comprometidas as competências sociais e de lidar com as actividades quotidianas da vida, pelo que se faz o alerta de urgir maior estudo sobre os efeitos da oxitocina na construção da vinculação mãe-bebé e desenvolvimento da criança.

Perspectivas terapêuticas

Rossignol (27) procedeu a uma revisão sistemática da literatura sobre os tratamentos mais comuns e inovadores emergentes, para a perturbação do espectro autista, incluindo suplementos nutricionais, dietas, medicações e tratamentos não-biológicos, aos quais atribuíam um grau de recomendação, tendo em conta a qualidade e fidedignidade dos estudos e severidade dos efeitos adversos dos tratamentos e concluíram que os tratamentos mais promissores incluem a melatonina, antioxidantes, inibidores da acetilcolinesterase, naltrexona e musicoterapia.

Harony & Wagner (28) alertam para a potencialidade dos peptídeos da oxitocina e vasopressina para

o tratamento do autismo e Guastella et al (29) fornecem a primeira evidência de que a administração de oxitocina em spray nasal melhora o reconhecimento emocional de jovens (12-15 anos) com autismo. Ebstein, Knafo, Mankuta, Chew & Lai (30) reconhecem o contributo fundamental desses sistemas para a comunicação e comportamento social, assim como Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch & Heinrichs (31) os identificaram como alvos emergentes das abordagens terapêuticas, particularmente em combinação sinérgica com psicoterapia para perturbações mentais caracterizadas por disfunção social como as perturbações do autismo, ansiedade social, da personalidade borderline e esquizofrenia. Zink & Meyer-Lindenberg (32) corroboram o papel indelével da oxitocina e vasopressina na modulação dos comportamentos sociais associados às perturbações neuropsiquiátricas caracterizadas por disfunção social como o autismo.

Guastella et al (33) referem o potencial do spray nasal de oxitocina para tratamento de varias psicopatologias, incluindo o autismo e a esquizofrenia, pelo que providenciam um resumo dos factores que influenciam a administração do spray nasal, de forma a poderem contribuir pra o sucesso da terapia, bem como garantir e melhorar o rigor e consequente fidedignidade dos efeitos do spray nasal, uma vez que se encontram pouco descritos na literatura científica os processos de administração e emergem diferenças consoante os métodos adoptados. Chapman et al (34) sublinham a mais valia da administração intranasal de um amplo leque de hormonas, neuropeptídeos que inclui oxitocina comparativamente à oral ou intravenosa que não garantem benefício sem custo, por ser uma opção não invasiva com mínima exposição periférica, para tratamento de enfermidades que envolvam o sistema nervoso central como a obesidade, Alzheimer, Parkinson, Huntington, depressão, ansiedade, espectro autismo, convulsões, comportamentos adictivos, distúrbios alimentares e acidentes vasculares cerebrais. Kosaka et al (35) trouxeram à luz o primeiro caso de tratamento de uma menina de 16 anos com perturbação do espectro autista, através de administração de oxitocina spray nasal de longa duração, verificando melhoria na comunicação e interacção social sem efeitos adversos, reportando ainda um resultado de 69 para 7 na checklist de comportamentos aberrantes.

Miller et al (36) reconhecendo a necessidade de maior pesquisa sobre o papel e potencial terapêutico da oxitocina e vasopressina, e a escassa literatura sobre diferenças de gênero, estudaram uma amostra de pré e adolescentes do gênero masculino e feminino (N 75, 8-18 anos, 40 com autismo: 19 fem, 21 masc, 35 indivíduos com desenvolvimento típico: 16 fem, 19 masc), demonstrando existir relação entre os níveis da oxitocina e vasopressina e o comportamento repetitivo, social, linguagem e medidas de sintomas internalizados, reportando efeitos de gênero significativos: o gênero feminino mostrou níveis de oxitocina mais elevados enquanto o masculino significativamente mais elevados de vasopressina, os resultados reportaram ainda altos valores de oxitocina associados a maior ansiedade em toda a amostra do gênero feminino e melhor linguagem pragmática em todos os indivíduos da amostra, enquanto os níveis de vasopressina foram associados positivamente com comportamentos restritivos e repetitivos no gênero feminino com autismo e negativamente (não significativamente) associados no gênero masculino com autismo, desafiando assim os resultados da literatura de que níveis de oxitocina no plasma são mais baixos em indivíduos com autismo, sugerindo ainda que existem mecanismos de ação da oxitocina e vasopressina distintos e sexualmente dimórficos na ansiedade e comportamentos repetitivos.

Chadman, Guariglia & Yoo (37) desvelam que os sistemas do glutamato e da oxitocina proporcionam novas avenidas para o desenvolvimento de novos psicofármacos para o tratamento de perturbações como o autismo.

Bales & Perkeybile (38) associam os efeitos da experiência precoce ao sistema da oxitocina e Feldman (45) apresenta um modelo conceptual que detalha o processo de sincronia biocomportamental entre as respostas fisiológicas e comportamentais de vinculação durante o contacto social, sugerindo, através de uma abordagem etológica comportamental, que micro-níveis de comportamentos sociais nas modalidades visuais, vocais, afectivas e de toque estão dinamicamente integradas com os processos fisiológicos e de resposta hormonal para criar díades específicas de afiliação, indicando que o sistema de oxitocina providencia o substrato neuro-hormonal para as vinculações parental, romântica e filial e que os três protótipos de afiliação são expressos em constelações similares de comportamento social e que a oxitocina é estável ao longo do tempo e é mutuamente

influenciada entre parceiros. Refere ainda que os estudos revelam ligações entre os marcadores genéticos e periféricos da oxitocina com a parentalidade e memórias de cuidados parentais, entre a administração de oxitocina a pais e a prontidão fisiológica para o compromisso social das crianças, e entre os neuropeptídeos e a sincronia da resposta cerebral materna e paterna nas redes social-cognitiva e empática apoiando a hipótese de que a vinculação se desenvolve dentro de uma matriz de sintonia biológica e próxima sincronia comportamental, sugerindo assim implicações para o tratamento de perturbações sociais originadas na infância precoce, como o autismo, ou associadas a disrupção na vinculação precoce, como a depressão pós-parto ou abuso ou negligência da criança.

Weisman, Zagoory-Sharon & Feldman (39) sublinharam que a administração de oxitocina aumenta o comportamento afiliativo, incluindo confiança, empatia e reciprocidade social e demonstraram no seu estudo que a administração da oxitocina aos pais aumenta a vinculação pai-bebé, indicando não haver necessidade de administrar a droga às crianças. Naber et al (40) observaram os efeitos positivos da administração do spray intranasal de oxitocina a pais com filhos autistas, traduzido pela qualidade da relação parental, sensibilidade para brincar com a criança e resposta de diminuição dos comportamentos hostis da criança.

Barraza et al (41) referem o papel da oxitocina enquanto modulador do funcionamento do eixo HPA (hipotalâmico-pituitário-adrenal) e regulador de um leque de processos sociais e que os estudos clínicos sobre administração intranasal de oxitocina para o tratamento de sintomas que emergem de um numero significativo de perturbações incluem perturbações como o autismo, esquizofrenia e depressão, sendo baseados em tratamentos de dose única de oxitocina em jovens adultos, pelo que procederam a administração de oxitocina durante 10 dias, com uma amostra de adultos mais velhos, para examinar o seu impacto na saúde e bem-estar psicológico, resultando não se observar mudanças de humor ou estados cardiovasculares durante os 10 dias e tendo-se verificado aumento de gratidão e diminuição desta no grupo de controle (administração de placebo), assim como se verificou na amostra menor fadiga e não se observou declínio da função física comparativamente ao grupo de controlo, o que é indicador da sua potencialidade terapêutica.

Para além dos benefícios terapêuticos de administração de oxitocina para perturbações do espectro autista enunciados por Gurrieri & Neri (9), Scantamburlo, Ansseau, Geenen & Legros (10), Hadjikhani (2), Baskerville & Douglas (16), Odent (19), Ishak, Kahloon & Fakhry (23), Martin-Du Pan (3) e Yamasue et al (42), também Zhang et al (43) apontam a acupuntura como via terapêutica privilegiada para o autismo, uma vez que aumenta os níveis de vasopressina e oxitocina cerebrais, e no seu estudo observaram melhorias significativas dos sintomas gerais da perturbação, no controlo da resposta emocional, medo ou ansiedade e Corbett, B.A. et al (46) indicam o Teatro como potencial ferramenta de intervenção psicoterapêutica, na perturbação do espectro autista, resultando melhoria no funcionamento sócio-emocional, diminuição do stress, melhoria na identificação facial e na capacidade de teoria da mente, sublinhando ainda os benefícios de Modelação por pares e por intermédio do vídeo.

O respeito pelo Autista

Sabemos que o ser humano enquanto ser idiossincraticamente social, aprende e desenvolve-se na interação com o meio, mediante o equipamento genético e adquirido de que dispõem e vai dispondo, ou seja, do seu processamento emocional e cognitivo, mediante as competências inatas e aprendidas ao longo da vida, tendo em conta os seus estados disposicionais e situacionais e capacidade de elaboração.

Daí considerarmos, e após este estudo de revisão sobre a neurobiologia do autismo, e sabendo que o ser humano se desenvolve consoante o treino que lhe é proporcionado ou os estímulos que se dispõe receber

ou lhe são disponibilizados, que o modelo de intervenção a adoptar deve providenciar os estímulos, a aprendizagem, o treino que assegure o amor, a afectividade e inerente confiança e segurança, essencial ao desenvolvimento, ou seja que privilegie a interação emocional e afectiva para que resulte uma mente que possa pensar, tomar decisões, enfrentar as condições de vida e possa enfim sentir bem-estar, prazer, essencial a uma vida saudável, feliz e sobretudo merecida.

Porque todos, com as suas diferenças ou semelhanças merecem uma vida feliz, merecem o nosso respeito pelas suas vulnerabilidades e resiliência, e se nem todos adquirimos competências para a garantir, devemos fazer por proporcionar e garantir o direito à vida e não somente à sobrevivência. Viver não é sinónimo de sobreviver. Respeitar a Vida passa por saber e ensinar a viver. Aprendamos e ensinemos a viver. Fomentemos a gratidão, vivamos com um mundo emocional mais rico, caminhemos para esse enriquecimento, construindo relações próximas e afectivas, que são fonte de energia e de re-energização quando a adversidade se nos depara. Pois à luz do que aprendemos com o autismo e seus défices sociais, pudemos constatar vias terapêuticas através da regulação dos sistemas da oxitocina fundamentalmente e da vasopressina, maestros na regulação das emoções de vinculação e fundamentais na construção da relação parental, determinantes para as relações sociais e afectivas das nossas crianças e decisivas na construção de confiança, empatia e reciprocidade social, pilares do desenvolvimento de resiliência e inerente satisfação com a vida ou percepção de bem-estar.

Para referências de diagnóstico clínico, foi feita referência a: American Psychological Association (2002). DSM-IV-TR (4ª ed.). Lisboa: Climepsi Editores.

Tabla de resumo

Tratamentos	26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40
Papel neurodesenvolvimental e resulta de condicionalismos genéticos e ambientais	1, 2, 8, 9, 19, 45
Papel da oxitocina, vasopressina, dopamina	3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 41
Incidência do autismo entre meninos e meninas, diferenças na morfologia cerebral	6, 7, 44, 36
Habilidades sociais, comunicação	1, 15, 18, 20, 21, 35
Desenvolvimento saudável do ser humano	24, 25
Aspectos emocionais relacionais	22, 23
Agopuntura, musicoterapia, teatro	42, 43, 46

Bibliografia

1. Skuse, D.H. & Gallagher, L. (2011). Genetic influences on social cognition. *Pediatr Res* 69 (5 Pt 2) : 85R-91R
2. Hadjikhani, N. (2010). Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link?. *Medical Hypotheses* 74(5):880-3.
3. Martin-Du Pan, R.C. (2012). Oxytocin: the hormone of love, trust and social bond. Clinical use in autism and social phobia. *Rev Med Suisse* 8:627-30.
4. Green, J.J. & Hollander, E. (2010). Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics* 7(3):250-7.
5. Murakami, G., Hunter, R.G., Fontaine, C., Ribeiro, A. & Pfaff, D. (2011). Relationships among estrogen receptor, oxytocin and vasopressin gene expression and social interaction in male mice. *Eur J Neurosci* 34(3):469-77.
6. Aiello, T.P. & Whitaker-Azmitia, P.M. (2011). Sexual differentiation and the neuroendocrine hypothesis of autism. *Anat Rec (Hoboken)* 294(10):1663-70.
7. Pfaff, D.W., Rapin, I. & Goldman, S. (2011). Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Res.* 4(3):163-76.
8. Olza Fernández I, Marín Gabriel MA, López Sánchez F, Malalana Martínez AM. (2011). Oxytocin and autism: a hypothesis to research. Can perinatal oxytocinergic manipulation facilitate autism?. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 4(1):38-41.
9. Gurrieri, F. & Neri, G. (2009). Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism?. *BMC Medicine* 7:63.
10. Scantamburlo, G., Ansseau, M., Geenen, V. & Legros, J.J. (2009). Oxytocin: From milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. *Ann Endocrinol* 70(6):449-54.
11. Kato N, Yamasue H, Watanabe K, Jinde S & Sadamatsu M. (2010). Autism spectrum disorders--recent advances in the research on the impairment in social communication. *Brain Nerve.* 62(9):975-86.
12. Campbell, D.B., Datta, D., Jones, S.T., Batey, Lee E., Sutcliffe, J.S., Hammock, E.A. & Levitt, P. (2011). Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord.* 3(2):101-12.
13. Bethlehem RA, van Honk J, Auyeung B, Baron-Cohen S. (2012). Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology pii: S0306-4530(12)00346-0. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.011.*
14. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. (2010). Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol Psychiatry.* 68(11):1066-72.
15. Insel, T.R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 65(6):768-79.
16. Baskerville, T.A. & Douglas, A.J. (2010). Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther* 16(3):e92-123.
17. Tobin, V.A., Hashimoto, H., Wacker, D.W., Takayana-gi, Y., Langnaese, K., Caqueneau, C., Noack, J., Landgraf, R., Onaka, T., Leng, G., Meddle, S.L., Engelmann, M. & Ludwig, M. (2010). An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. *Nature* 464(7287):413-7.
18. Brang, D. & Ramachandran, V.S. (2010). Olfactory bulb dysgenesis, mirror neuron system dysfunction, and autonomic dysregulation as the neural basis for autism. *Med Hypotheses* 74(5):919-21.
19. Odent, M. (2010). Autism and anorexia nervosa: Two facets of the same disease?. *Med Hypotheses* 75(1):79-81.
20. Neuhaus, E., Beauchaine, T.P. & Bernier, R. (2010). Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin Psychol Rev* 30(6):733-48.
21. Kurth, F., Narr, K.L., Woods, R.P., O'Neill, J., Alger, J.R., Caplan, R., McCracken, J.T., Toga, A.W. & Levitt, J.G. (2011). Diminished gray matter within the hypothalamus in autism disorder: a potential link to hormonal effects?. *Biol Psychiatry* 70(3):278-82.
22. Collongues, N., Cretin, B., de Seze, J. & Blanc, F. (2011). Love and neurology. *Rev Neurol* 167(2):105-13.
23. Ishak, W.W., Kahloon, M. & Fakhry, H. (2011). Oxytocin role in enhancing well-being: a literature review. *J Affect Disord* 130 :1-9.
24. Bion, W.R. (1975). *Second Thoughts*. London: Heinemann.
25. Klein, Melanie (Eds.) (1975). *Notes on some schizoid mechanisms*. Vol 3. London: Hogarth Press. (Obra original publicada em 1946)
26. Kortessluoma, S. & Karlsson, H. (2011). Oxytocin, a neuropeptide regulating affection and social behavior. *Duodecim* 127(9):911-8.
27. Rossignol DA. (2009). Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry* 21(4):213-36.
28. Harony H, Wagner S. (2010). The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals.* 18(2):82-97.
29. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* ;67(7):692-4.
30. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, Lai PS. (2012). The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Horm Behav.* 61(3):359-79.
31. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 12(9):524-38.
32. Zink CF, Meyer-Lindenberg A. (2012). Human neuroimaging of oxytocin and vasopressin in social cognition. *Horm*

- Behav. 61(3):400-9.
33. Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan HK, Chen TF, Banati RB. (2012) Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.019.
 34. Chapman CD, Frey WH 2nd, Craft S, Danielyan L, Hallschmid M, Schiöth HB, Benedict C. (2012). Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharm Res.*
 35. Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Sato M, Tomoda A, Wada Y. (2012). Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry.* 12:110.
 36. Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS, Solomon M. (2013). Oxytocin and Vasopressin in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Sex Differences and Associations With Symptoms. *Autism Res* doi: 10.1002/aur.1270.
 37. Chadman KK1, Guariglia SR, Yoo JH. (2012) New directions in the treatment of autism spectrum disorders from animal model research. *Expert Opin Drug Discov.* 2012 May;7(5):407-16.
 38. Bales KL, Perkeybile AM. (2012). Developmental experiences and the oxytocin receptor system. *Horm Behav.* 61(3):313-9.
 39. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. (2012). Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry*72(12):982-9.
 40. Naber FB, Poslowsky IE, van Ijzendoorn MH, van Engeland H, Bakermans-Kranenburg MJ. (2013) *J Autism Dev Disord.* 43(1):224-9.
 41. Barraza JA, Grewal NS, Ropacki S, Perez P, Gonzalez A, Zak PJ. (2013). Effects of a 10-Day Oxytocin Trial in Older Adults on Health and Well-Being. *Exp Clin Psychopharmacol*
 42. Yamasue H, Yee JR, Hurlemann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H. (2012). Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci.* 32(41):14109-17.
 43. Zhang R, Jia MX, Zhang JS, Xu XJ, Shou XJ, Zhang XT, Li L, Li N, Han SP, Han JS. (2012) Transcutaneous electrical acupoint stimulation in children with autism and its impact on plasma levels of arginine-vasopressin and oxytocin: a prospective single-blinded controlled study. *Res Dev Disabil.* 33(4):1136-46.
 44. Guidetti V, Lucchese F, Bellini B. (2012). Is the migrainous female brain different? Some new evidence.. *Brain*, vol. 135, p. 2311-2313.
 45. Feldman R. (2012). Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 61(3):380-91.
 46. Corbett, B.A., Gunther, J.R., Comins, D., Price, J., Ryan, N., Simon, D., Schupp, C.W. & Rios, T. (2011). Brief report: theatre as therapy for children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 41(4):505-11.

L'ipertensione arteriosa: storia di un'avventura umana

Roberto Fogari^{1,2,3}, Alfredo Costa¹

¹Centro Interistituzionale di Medicina Neurologica, Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C. Mondino, Università di Pavia;

²Pain Comorbidity Science and Society, Fondazione CIRNA onlus (Italia); ³già Facoltà di Medicina, Università di Pavia

Riassunto. La storia della Medicina annovera una serie di straordinarie avventure che hanno consentito di ampliare le conoscenze sull'uomo e sulla natura delle malattie che lo affliggono. Questa rassegna descrive sinteticamente le tappe più significative che hanno segnato l'avanzamento scientifico in uno dei capitoli più importanti della patologia umana, l'ipertensione arteriosa. Essa interessa infatti più di un terzo dell'umanità, e rappresenta un fattore di rischio per la patologia cardio-cerebrovascolare ormai ben definito. Tutta la storia dell'ipertensione, dalle prime intuizioni di un suo possibile ruolo in alcune patologie umane fino alle moderne tecniche di misurazione e agli avanzamenti della genetica, che consentono l'identificazione di soggetti con differente profilo di rischio, sembra insegnare come spesso in Medicina i risultati più importanti possano far seguito ad approcci puramente empirici nei confronti di problemi sconosciuti.

Parole chiave: ipertensione arteriosa, sfigmomanometro, rischio cardiovascolare, terapia empirica

ARTERIAL HYPERTENSION: HISTORY OF A HUMAN ADVENTURE

Abstract. The history of hypertension reflects a process that often begins with scientific questions based on clinical observations, and subsequently involves the application of basic scientific discoveries into patient care. This history begins with the development of the device to measure blood pressure and recognition by some clinical studies and by the life insurance industry of the association between blood pressure level and subsequent cardiovascular disease morbidity and mortality. This background has sustained research efforts aimed at understanding the control mechanisms of arterial pressure and developing pharmacological agents for the treatment of hypertension. In turn, these actions have resulted in clinical trials with hypertensive patients with the goals of treating hypertension and its cardiovascular consequences more effectively. The purpose of this review is to summarize milestones in this ongoing process, a process that has had a considerable impact on patient care and reducing cardiovascular morbidity and mortality rates.

Key-words: arterial hypertension, sphygmomanometer, cardiovascular risk, empirical therapy

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: HISTORIA DE UNA AVENTURA HUMANA

Resumen. La historia de la Medicina incluye una serie de aventuras extraordinarias que nos han permitido ampliar nuestro conocimiento del hombre y la naturaleza de las enfermedades que lo afligen. Esta revisión describe brevemente las etapas más significativas que han marcado el progreso científico en uno de los capítulos más importantes de la enfermedad humana, la hipertensión arterial. De hecho, afecta a más de un tercio de la humanidad y representa un factor de riesgo para la patología cardio-cerebrovascular hasta hoy bien definida. Toda la historia de la hipertensión, desde las primeras percepciones de su posible papel en algunas enfermedades humanas hasta las modernas técnicas de medición y los avances en genética, que permiten la identificación de sujetos con diferentes perfiles de riesgo, parece enseñar con qué frecuencia en medicina los resultados más importantes pueden seguir enfoques puramente empíricos a problemas desconocidos

Palabras clave: hipertensión arterial, esfigmomanometro, riesgo cerebrovascular, terapia empirica

La storia dell'ipertensione arteriosa è estremamente interessante, in quanto rappresenta un tipico esempio di come un approccio puramente empirico ad un problema sconosciuto, se condotto correttamente, possa portare a grandi risultati.

Se dovessimo fissare una data ufficiale di inizio di questa storia, essa non può che coincidere con la data della presentazione dello sfigmomanometro di Scipione Riva Rocci nel 1896, che rese finalmente possibile la misurazione della pressione arteriosa nell'uomo. In realtà non sarebbe corretto prescindere dalle problematiche che erano emerse in precedenza, e che avevano portato il pensiero umano a postulare, sia pure in maniera puramente speculativa, che la pressione arteriosa potesse avere un ruolo importante in alcune condizioni morbose.

Si può quindi ragionevolmente indicare come anno di inizio della nostra storia il 1827, quando a Londra Sir Richard Bright, clinico medico al Guy's Hospital, nonché medico personale della regina Vittoria, fece un'osservazione destinata ad influenzare per molti anni il pensiero scientifico, e cioè che nei pazienti che in vita presentavano una marcata proteinuria, si evidenziava in sede autoptica una marcata ipertrofia ventricolare sinistra. Non essendosi potuto dare una plausibile spiegazione al fenomeno, nacque così l'"enigma di Bright", destinato ad appassionare un'enorme quantità di ricercatori e clinici per quasi un secolo, con centinaia di pubblicazioni sull'argomento. Esse in sostanza altro non furono che tentativi speculativi senza costrutto, in quanto, basandosi sulle conoscenze dell'epoca, non poterono giungere ad alcuna conclusione. In una di queste pubblicazioni, tuttavia, venne fatta un'osservazione che, vista col senno di poi, risulta decisamente sorprendente e affascinante: nel 1879, infatti, Mahomed, giovane medico pakistano che stava specializzandosi a Londra (al tempo il Pakistan faceva parte dell'impero britannico), pubblicò su *Lancet* una sua dissertazione sull'argomento, in cui tra l'altro fece la seguente considerazione: "If I say it is necessary to recognize fever as a symptom, who will gainsay me? Yet, I can assert with equal certainty that it is necessary or even more to recognize and estimate arterial pressure". Egli aveva cioè compreso, attraverso un ragionamento esclusivamente speculativo, l'importanza che la pressione arteriosa poteva avere per cercare di dare una risposta al quesito

posto da Bright. Come già accennato, nel 1896, Scipione Riva Rocci realizzò lo sfigmomanometro a mercurio, che per più di cento anni sarebbe stato l'unico strumento in grado di misurare in maniera precisa la pressione arteriosa nell'uomo. Riva Rocci pubblicò la sua scoperta sulla *Gazzetta Medica* di Torino, rivista a tiratura prevalentemente locale, e per qualche tempo il suo lavoro passò inosservato. Solo Forlanini, grande fisiopatologo dell'Università di Pavia, intuì immediatamente le enormi possibilità che si dischiudevano per la ricerca clinica, e già nel 1899 definì la pressione alta come "una arteriocostrizione attiva, un'esagerazione dell'attività e suscettibilità delle arterie periferiche", sganciandola così fin dall'inizio da ogni possibile concezione nefrocentrica cui avrebbe potuto portare il mito dell'"enigma di Bright", allora ancora fortemente condizionante la cultura medica.

All'inizio del '900, la notizia dell'invenzione dello sfigmomanometro giunse ad un giovane chirurgo americano, H.W. Cushing, il quale si trovava spesso ad affrontare, durante gli interventi di surrenalectomia, episodi di collasso cardio-circolatorio nei quali gli sarebbe stato di grande utilità poter misurare la pressione arteriosa. Nel 1901 egli si imbarcò per l'Italia, si recò alla Clinica Medica di Pavia dove Riva Rocci lavorava, e si incontrò ripetutamente con lui. Questi alla fine gli fece dono di un esemplare dei suoi apparecchi, che Cushing portò con sé al Massachussets Hospital: da allora, con rapidità fulminea, lo sfigmomanometro dilagò in tutto il mondo. Il suo diffuso utilizzo permise di osservare che la pressione arteriosa mostrava valori individuali molto diversi, e non fu subito chiaro il significato dei valori pressori più elevati, se cioè essi fossero da considerarsi fisiologici o patologici: essi rappresentavano un fenomeno sconosciuto, che nel 1911 fu definito da Frank come "essential hypertonie", definizione a tutt'oggi sostanzialmente valida e comunemente usata. Fu solo nel 1913 che la pressione elevata per la prima volta venne associata a mortalità precoce: vennero infatti pubblicati quell'anno i risultati di uno studio poco conosciuto, ma che rappresenta una pietra miliare nella storia dell'ipertensione. In tale pubblicazione, il medico americano Theodore Janway riportò le storie cliniche di 489 pazienti seguiti da lui e da suo padre, pure medico, nel proprio studio privato per 9 anni (dal 1903 al 1913), di cui erano stati sistematica-

mente valutati e registrati i valori di pressione arteriosa. I due medici ignoravano quali fossero i valori normali di pressione arteriosa, per cui decisero arbitrariamente di considerare ipertesi i pazienti con valori di sistolica superiori a 165 mmHg: ebbene, di questi, nell'arco di soli 9 anni più del 46% era deceduto, di cui il 40% per cardiopatie, il 24% per uremia e il 14% per stroke. La notizia divenne rapidamente di dominio pubblico, ma le prime ad impossessarsene in senso operativo furono le compagnie di assicurazione, che già nel 1917 cominciarono a non stipulare più polizze sulla vita con chi aveva valori di pressione arteriosa elevata. Al tempo stesso, furono messi in cantiere numerosi studi clinici di tipo osservazionale, poi pubblicati fra il 1919 e il 1956, che confermarono l'elevata mortalità nei soggetti ipertesi (Tab. 1). Anche se questi studi furono condotti con criteri diversi fra loro, con modalità diverse e con diversa durata, essi appaiono oggi di grande importanza in quanto effettuati tutti in epoca pre-farmacologica, e quindi tutti testimoni della vera storia naturale dell'ipertensione arteriosa.

Ormai tutti sapevano dell'esistenza dell'ipertensione e di come essa rappresentasse un killer silenzioso, e ciò non solo nell'ambiente medico, ma anche a livello di mass media e di grande pubblico. Basti ricordare a mò di esempio che in una delle indagini del commissario Maigret (*Liberty bar*), pubblicata nel 1932, Simenon fa dire queste parole al medico che ha visitato una sospettata: "... non ne ha per molto, la pressione è spaventosamente alta e il cuore molto affaticato, e per

Tabella 1. Studi di follow-up a lungo termine sulla storia naturale dell'ipertensione arteriosa prima dell'impatto della terapia antipertensiva.

		N. of Patients	Years of Observation	Dead %
Top	1919	167	2-5	83
Benni	1926	148	4-5	77
Haman	1928	778	10	78
Blackford	1930	222	6-11	50
Rosling	1934	450	8	30
Freni	1950	418	8-9	32
Mathisen	1954	290	10	33
Beckgaard	1956	1038	16-22	57

di più ipertrofico. Se fosse una mia paziente le prescriverei assoluto riposo in campagna e una dieta molto severa...". Alla domanda di Maigret se ciò la salverebbe, il medico risponde: "Non ho detto questo! diciamo che forse la farei vivere un anno di più.." Ciò dà chiaramente l'idea di come, pur potendo identificare con precisione i soggetti affetti da ipertensione, di fatto si assistesse inerti alla sua azione silenziosa e devastante, che si era in grado di seguire (oggi diremmo monitorare) nel suo progressivo svilupparsi e nel suo agire, fino alle drammatiche conclusioni cui ineluttabilmente portava.

Un caso famoso fu quello di Franklin Delano Roosevelt, Presidente degli Stati Uniti, che però a differenza dei racconti di Simenon ebbe pesanti ricadute sulla storia e sulla realtà europea della seconda metà del '900. Roosevelt era infatti iperteso sin dalla metà degli anni '30, come si evince dalla documentazione pressoché giornaliera dei suoi valori di pressione arteriosa fino alla morte, di cui disponiamo. Nei giorni della Conferenza di Yalta (4-11 Febbraio 1945), i valori pressori erano elevatissimi (Fig. 1); il Presidente era molto spesso in uno stato letargico, o meglio "stuporoso", e - come riferisce Churchill - non in grado di spalleggiarlo nell'opporsi alle richieste sovietiche di suddivisione dell'Europa, in quanto spesso apparentemente "assente". Nei giorni in cui si decideva il destino del mondo, Roosevelt era cioè in preda ad una classica forma di encefalopatia ipertensiva, a causa della quale, in effetti, pochi giorni dopo morì.

Tra le due guerre, furono effettuate numerosissime ricerche, soprattutto sperimentali, nel tentativo di

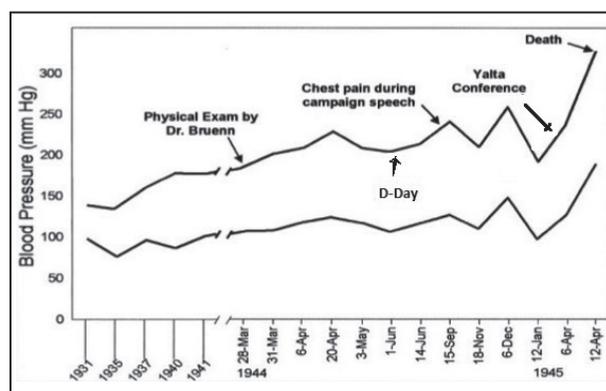


Figura 1. Storia naturale dell'ipertensione in un paziente eccellente: il Presidente Roosevelt.

comprendere l'intima natura dell'ipertensione arteriosa, allora considerata una vera e propria malattia: esse portarono a risultati importanti in quanto permisero di comprendere, e in qualche caso anche di scoprire, tutte le forme di ipertensione secondaria (nefrovascolare, nefroparenchimale, corticosurrenale, da feocromocitoma, da coartazione aortica, etc.), ma non gettarono alcuna luce sull'ipertensione essenziale, che rappresenta peraltro più del 90% di tutte le forme di ipertensione. Fu solo negli anni '50 che un nuovo approccio al problema diede il via ad una decisa svolta sia di tipo interpretativo che operativo. Questo approccio di tipo epidemiologico si deve a Sir George Pickering, il quale per primo studiò come si distribuivano i valori di pressione arteriosa nella popolazione, evidenziando una distribuzione di tipo gaussiano unimodale: ciò dimostrava che l'ipertensione non era una malattia, nel qual caso la curva gaussiana sarebbe stata bimodale, ma solo identificava la popolazione collocata all'estremo destro della curva. Al massimo si può oggi parlare di una deviazione quantitativa dalla norma, ma non qualitativa. Successivamente, correlando la curva di distribuzione dei valori pressori con la curva di mortalità, si osservò che questa, pur aumentando in modo continuo con l'aumentare della pressione arteriosa, si impennava però nettamente a partire da valori di 140 mmHg di sistolica e di 90 mmHg di diastolica. Si giunse così alla prima definizione ufficiale di ipertensione arteriosa, identificando come ipertesi gli individui con valori pressori uguali o superiori a 140/90 mmHg. Sempre gli stessi studi di Pickering permisero di chiarire che l'aumento della pressione con l'aumentare dell'età era caratterizzato da uno spostamento a destra di tutta la gaussiana. Da qui nacque il dilemma che per molti anni accompagnò il significato di tale aumento, se cioè esso fosse un fenomeno fisiologico o patologico. In quegli anni, gli epidemiologi scoprirono anche che nelle popolazioni primitive viventi in ambienti molto isolati non esistevano né ipertensione né aumento dei valori pressori con l'età, fenomeni che però si verificavano anche in queste popolazioni se esse si trasferivano in aree urbane o in ambienti comunque acculturati. Ciò mise in evidenza l'importanza dell'ambiente, e ovviamente nacquero svariate ipotesi interpretative su come esso potesse influenzare i valori pressori, attribuendone la responsabilità ora allo stress, ora all'inquinamento,

ora all'alimentazione o all'eccessivo consumo di sale. Di queste, solo l'ultima sembra avere qualche fondamento: pur non essendo mai stato dimostrato che il sale provochi ipertensione, è però da anni ampiamente accertato che una sua ridotta assunzione abbassi significativamente i valori pressori negli ipertesi.

Alla fine degli anni '50, contestualmente alla presa di coscienza di tutte le novità apportate dagli studi epidemiologici, ebbe inizio lo sviluppo di un efficace approccio terapeutico all'ipertensione essenziale. Non che il problema non si fosse già posto in precedenza: all'inizio del '900 era stato già fatto qualche tentativo, per lo più dietetico, ma con scarsi risultati e per di più in un contesto medico sempre poco convinto, in quanto in un'epoca intrisa di concetti finalistici molti ritenevano la pressione alta un utile meccanismo di compenso, necessario, secondo la teoria di Cohnheim, "per forzare il passaggio di sangue attraverso i vasi ristretti". Fu solo nella seconda metà degli anni '30, quando ormai erano sotto gli occhi di tutti gli effetti deleteri della pressione eccessivamente alta che si pensò di affrontare questa "malattia" (tale era considerata) di origine ignota. Il punto di partenza fu che essa fosse una malattia nervosa: da un lato per il fatto che la cosiddetta "ipertensione rossa" sembrava essere caratterizzata da uno stato di eccitazione nervosa, dall'altro per l'entusiasmo suscitato dai risultati dei primi studi sul diencefalo, che suggerivano l'importanza dei meccanismi centrali nel controllo della circolazione tramite il sistema simpatico. Di qui i primi approcci terapeutici, sia chirurgici, con la simpaticectomia, sia medici, con i ganglioplegici. Tuttavia questi interventi, benché riservati fin dall'inizio a casi estremi o a condizioni di emergenza, comportavano come effetto collaterale una devastante ipotensione ortostatica, che li rendeva di fatto inutilizzabili nella pratica clinica.

Fu solo all'inizio degli anni '60 che si verificò quello che Bartorelli definì "un vero risascimento, o forse sarebbe meglio dire un nascimento nella terapia antiipertensiva". In rapida successione, infatti, comparvero i primi farmaci utilizzabili su larga scala, quali la reserpina, l'idralazina ed infine i diuretici tiazidici. A questo punto il dilemma se curare o no l'ipertensione scomparve rapidamente: anzitutto si sapeva con certezza che essa si accompagnava ad elevata mortalità e morbilità; in secondo luogo, gli studi epidemiologici avevano dimo-

strato che non era una malattia, per cui per curarla non era necessario ricercarne le cause; infine, si intuiva già che si trattasse di un fattore di rischio cardiovascolare e si disponeva finalmente di farmaci efficaci ed utilizzabili per correggere questo fattore di rischio. L'insieme di questi elementi fece emergere l'idea di un approccio puramente empirico al problema, ovvero ci si pose come obiettivo non più quello di agire sulle cause sconosciute di una malattia sconosciuta, ma semplicemente quello di trovare la modalità migliore di abbassare i valori di pressione arteriosa ritenendo così di ridurre il rischio. Per fare ciò bisognava però dimostrare che questa ipotesi di lavoro fosse valida, e che abbassare i valori pressori non comportasse rischi di sorta, cosa da molti fortemente temuta. La dimostrazione si ebbe nel 1967, quando furono pubblicati i risultati del primo studio clinico controllato: esso fu condotto su 143 ipertesi, scelti, proprio a seguito delle suddette perplessità, solo tra coloro con valori pressori molto elevati (diastolica tra 115 e 129 mmHg). La durata dello studio fu brevissima, in quanto ad appena un anno e mezzo dal suo inizio si osservò un enorme squilibrio di eventi tra i due gruppi: ben 27 eventi cardiovascolari e 4 morti nel gruppo placebo contro solo 2 eventi e nessun morto nel gruppo di soggetti in trattamento attivo.

L'entusiasmo generato da questi risultati diede impulso ad una serie di studi clinici controllati su co-

orti sempre più numerose di pazienti: nel trentennio compreso fra il '67 e il '97 (periodo durante il quale è andato sempre crescendo il numero di farmaci disponibili, in ordine cronologico: beta-bloccanti, alfa2-stimolanti centrali, calcio-antagonisti, alfa-1 litici, ACE-inibitori) furono condotti i 14 studi clinici fondamentali che hanno fatto la storia della terapia dell'ipertensione (Tab. 2). Tali studi hanno infatti tutti dimostrato che, a prescindere dai farmaci usati, il trattamento attivo comportava meno eventi sia fatali che non fatali rispetto al trattamento con placebo, e questo avveniva non solo nell'ipertensione severa, ma anche in quella moderata e in quella lieve. Inoltre, questo andamento si osservava anche negli anziani, sia che fossero affetti da ipertensione sistolo-diastolica, che da sistolica isolata. Dopo l'ultimo di questi trial, il SystEur, conclusosi nel 1997, non fu possibile condurre ulteriori studi di questo tipo: per ragioni etiche, infatti, data la discrepanza di eventi costantemente significativa tra trattamento attivo e placebo, fu formalmente vietato trattare con placebo soggetti ipertesi. Man mano che si concludevano i primi di questi trial, il mondo medico fu pervaso da una sensazione trionfalistica; tuttavia, già sul finire degli anni '80 si iniziò ad analizzarne i risultati in maniera più critica, individuandone così anche i limiti. Valutando infatti in maniera più analitica l'impatto della terapia sulle complicanze dell'i-

Tabella 2. Risultati degli studi di intervento terapeutico: effetti della terapia farmacologica antipertensiva vs placebo sugli eventi cardiovascolari morbosi e mortali.

Trial	Popolazione (n)	Condizione clinica	Outcome
Veterans Administration	143	Ipert. severa	Riduzione eventi
VA Cooperative Study	380	Ipert. moderata	Riduzione eventi
Australiano	3.427	Ipert. lieve	Riduzione eventi
Med. Research Council	17.354	Ipert. lieve	Riduzione eventi
EWPHE	840	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Coope and Warrender	884	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
IPPSH	700	Ipert. moderata	Riduzione eventi
STOP	1.627	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Med. Research Council II	4.396	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
SHEP	4.736	Ipert. sist. isolata	Riduzione eventi
STONE	1.632	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Syst-Eur	3.000	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi

pertensione si osservò che se per gli eventi cerebrovascolari il trattamento attivo si accompagnava sempre ad un marcato effetto di prevenzione, per gli eventi coronarici il dato appariva più modesto e non sempre significativo (Tab. 3). Non esiste a tutt'oggi una valida spiegazione di tale discrepanza; vi sono solo due ipotesi interpretative che la attribuiscono l'una al fatto che l'intervento potrebbe essere iniziato tardivamente rispetto allo stato di progressione della coronaropatia (patologia peraltro plurifattoriale), l'altra al fatto che tutti i trial farmacologici, essendo stati interrotti non appena veniva raggiunta la riduzione significativa degli eventi (tra cui però, come si è visto, predominavano quelli cerebrovascolari) potrebbero aver avuto una durata insufficiente a dimostrare eventuali vantaggi anche nella malattia coronarica.

I 14 trial rappresentano comunque una pietra miliare nella storia dell'ipertensione, e rappresentano la dimostrazione di come un approccio anche puramente empirico possa portare, se condotto correttamente, a grandi risultati. Dopo il divieto all'utilizzo del placebo negli studi clinico-farmacologici, si effettuarono decine e decine di trial di confronto tra due diversi trattamenti attivi e si studiarono così tutti i farmaci antiipertensivi, cioè tutti quelli già citati più i sartani, precedentemente non disponibili. Questa enorme mole di studi portò a risultati nel complesso piuttosto modesti, nel senso che, a parità di effetto antiipertensivo, non furono evidenziati vantaggi particolari da parte di qualsivoglia molecola o tipo di associazione. Se ne trasse solo qualche indicazione circa la scelta del farmaco di primo impiego in funzione di eventuali patologie concomitanti, come ad esempio il beta-bloccante

nei pazienti con cardiopatia ischemica o l'ACE-inibitore nei diabetici, e così via.

La storia dell'ipertensione si avvia ormai alla sua conclusione, ma ovviamente non finisce, semmai prosegue con altre modalità. Fino ad ora ci ha dimostrato che con una corretta osservazione e con un corretto approccio empirico si può curare bene anche senza capire a fondo: se oggi volessimo dare una definizione adeguata dell'ipertensione essenziale basata esclusivamente sulle certezze disponibili dovremmo paradossalmente dire che essa è "una condizione che sostanzialmente non conosciamo, ma che curiamo usando farmaci che spesso non sappiamo come esattamente agiscono".

Tuttavia, nel percorso fatto nei decenni scorsi abbiamo sempre più ampliato le nostre conoscenze e ciò prosegue tuttora, a dimostrazione che si può comprendere più a fondo via via che si agisce al meglio; inoltre, la comparsa negli ultimi vent'anni di nuovi metodi di indagine sta consentendo un sempre miglior inquadramento del problema, grazie alla disponibilità sia di nuovi strumenti di misurazione che di nuove tecniche laboratoristiche. Tra i primi ci si limiti a ricordare la possibilità di monitorare i valori pressori delle 24 ore, che oltre a permetterci di comprendere numerosi aspetti fisiologici e patologici (quali ad esempio l'effetto "camice bianco") ci fornisce anche suggerimenti circa l'orario migliore in cui somministrare i farmaci, e ci consente soprattutto di misurarne l'efficacia nel tempo. Tra le tecniche di laboratorio, valga il solo esempio di come le nuove modalità di diagnosticare l'iperaldosteronismo primitivo abbiano notevolmente modificato la prevalenza di questa forma di ipertensione secondaria, che è passata dal tradizionale 1% all'odierno 8-9% di

Tabella 3. Risultati delle meta-analisi dei trial di intervento terapeutico nell'ipertensione arteriosa: effetti sugli eventi cerebrovascolari e coronarici.

Autore	Tipo di ipertensione	Effetti sugli eventi cerebrovascolari	Effetti sugli eventi coronarici
McMahon S (1986)	Diastolica	-38%**	- 8% (ns)
Collins R (1994)	Diastolica	-42%**	- 14% (ns)
Collius R (1994)	Diastolica	-38%**	-16%(ns)
Thijs L (1992)	Diastolica anziano	-33%**	-26%**
Gueyffier F (1995)	Sisto-diastolica anziano e grande anziano	-34%**	-22% (ns)
Staessen JA (1999)	Sistolica isolata anziano	-37%**	-25%**

tutte le forme di ipertensione, portando così indirettamente ad una riduzione della prevalenza dell'ipertensione essenziale.

È proprio nella direzione delle diverse componenti dell'ipertensione essenziale che oggi si sta lavorando: se essa fino alla fine del secolo scorso era considerata come entità nosografica singola, oggi si cominciano ad operare delle distinzioni: basti ricordare la pressione sistolica isolata dell'anziano, la cui eziopatogenesi e fisiopatologia sono ormai abbastanza note, e che quindi non è corretto definire ancora come essenziale; o, ancora, l'ipertensione nel contesto della cosiddetta "sindrome metabolica", per la cui eziopatogenesi, ancora poco chiara, ci si indirizza nell'ambito di un alterato metabolismo glico-lipidico. Tutto questo, assieme alla sempre più attenta ed approfondita osservazione dei meccanismi d'azione dei farmaci attualmente disponibili, meccanismi ben lontani dalla semplicità con cui vengono proposti, sta portando ad una nuova comprensione di molti dei più intimi fenomeni regolatori della funzione circolatoria.

Merita infine un cenno l'ultima frontiera della ricerca sull'ipertensione, e cioè quella della genetica. Essa è attualmente in pieno sviluppo, e in questo campo sono attivi moltissimi ricercatori in tutto il mondo. Benchè negli ultimi 20 anni la genetica abbia generato grandi entusiasmi seguiti da altrettanto grandi disillusioni, essa ha comunque portato all'identificazione di alcune alterazioni che potrebbero giocare un ruolo importante e riservare notevoli sorprese in un futuro non lontano.

La storia dell'ipertensione quindi prosegue, in altre forme e per altre strade, ma ciò che conta è che essa non si arresta, perché questo consentirà, un giorno forse vicino, di riscriverla nell'ottica di nuove chiavi interpretative.

Bibliografia

1. Bright R. Reports of medical cases. 1827. Preface p. VII.
2. Riva Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medica di Torino* 1898; 47: 981-1001.
3. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1913; 12:755-798.
4. Riesman D. High blood pressure and longevity. *JAMA* 1931; 96:1105-1111.
5. Pickering G. The nature of essential hypertension. Churchill, London, 1961.
6. Harris I, Pratt C.L.G. Should high blood pressure be reduced? *Lancet* 1931; 218 (5638): 629-630.
7. Lyons RH. The effects on autonomic ganglia in man of tetraethylammonium. *Am. J. Med. Sci.* 1947; 1:315-323.
8. Smithwick RH, Thompson JE.. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1266 cases. *JAMA* 1953; 152 (16):1501-1504.
9. Page LH, Dustan HP. A new potent antihypertensive drug: preliminary study of guanidine sulfate. *JAMA* 1959; 170:1261-1271.
10. Freis E. Treatment of arterial hypertension with chlorotiazide. *JAMA* 1959; 169:105-108.
11. Veteran Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effect of treatment on morbidity and mortality in hypertension. *JAMA* 1967; 202; 116-122.
12. Zacharias FJ, Cowen KJ, Nall BG. Propranolol in hypertension. *Am. Heart J.* 1972; 83:755-761.
13. Flickstein A. History of calcium antagonists. *Circ. Res.* 1983; 52 (suppl. 1): 3-16.
14. Patchett AA, Harris E et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature* 1980; 288:280-283.
15. Staessen JA, Fagard R, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 350(9080):757-764.
16. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 1994; 150:272-298.
17. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21:510-524.
18. Netekas A, Olds RL, Lau MW, Miu K, Imoto K, Slavin TP. Elevated blood pressure. The genetics of essential hypertension. *World J. Cardiol.* 2014; 6 (5): 327-337.

Pain Week: progetto formativo teorico-pratico per le Facoltà di Medicina, a supporto della legge 38/2010.

Rosanna Cerbo^{1,8}, Stefano Brauneis², Fabrizio Consorti³, Giuseppe La Torre^{1,4}, Franco Lucchese⁵, Giuseppe Meco^{1,8(*)}, Francesco Orzi⁶, Giuseppe Nappi^{1,7,8}

¹Associazione Internazionale Karol Wojtyla - Roma; ²Centro di Medicina del Dolore; Policlinico Umberto I - Roma; ³Dip. di Scienze Chirurgiche; Facoltà di Medicina e Odontoiatria; Sapienza Università di Roma; ⁴Dip. di Sanità Pubblica e Malattie Infettive; Facoltà di Farmacia e Medicina; Sapienza Università di Roma; ⁵Dip. di Psicologia Dinamica e Clinica; Facoltà di Medicina e Psicologia; Sapienza Università di Roma; ⁶Dipartimento Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS); Facoltà di Medicina e Psicologia; Sapienza Università di Roma; ⁷Pain Comorbidity Science and Society, Fondazione CIRNA Onlus; ⁸già Facoltà di Medicina, Sapienza Università di Roma

(*) Consigliere del Magnifico Rettore "Sapienza" Università Roma.

Riassunto. L'impatto clinico e socio-economico del dolore cronico è molto elevato sia in termini di qualità di vita del paziente e dei familiari, sia come costi di patologia a carico dei Servizi Nazionali dei vari Paesi. Purtroppo, la formazione dei professionisti sanitari, soprattutto quella pre-laurea, viene considerata marginale e non essenziale in tutta Europa, il che si traduce in un sottoutilizzo dei farmaci analgesici per la terapia del dolore cronico. La legge 38/10 prevede che la formazione riguardo le cure palliative e la terapia del dolore cronico debba essere fornita anche a livello universitario pre e post-laurea. L'Associazione Internazionale Karol Wojtyla ha ideato e promosso un percorso formativo teorico pratico per il corso di laurea in medicina relativo alla terapia del dolore ed alle cure palliative, a supporto della legge 38/1010, condiviso con le Facoltà di Medicina e Psicologia, Medicina ed Odontoiatria e Farmacia e Medicina della Sapienza Università di Roma. Il percorso formativo ha come obiettivo finale di sviluppare, negli studenti di queste Facoltà, le competenze diagnostiche, terapeutiche e gestionali di base per un corretto approccio multidisciplinare. Il percorso, denominato Pain Week, è strutturato in 6 moduli formativi tematici, uno per anno del Corso di studi. La metodologia didattica utilizzata è il *blended e-learning*, in cui l'utilizzo di una piattaforma telematica (Moodle2) si integra con alcuni incontri in presenza; dal quarto anno di corso sono previste, oltre l'insegnamento teorico, anche attività di tirocinio pratico presso le strutture sanitarie delle due reti di Cure Palliative e di Terapia del dolore, della Regione Lazio. La Pain Week si propone di mettere a disposizione un modello di formazione longitudinale integrato, finalizzato a tutti gli aspetti della terapia del dolore, ma generalizzabile a quegli altri tanti domini della formazione medica moderna che si caratterizzano per l'elevata trasversalità e interdisciplinarietà.

Parole chiave: Gestione del dolore, studio del dolore in ambito universitario, educazione medica al dolore

PAIN WEEK: THEORETICAL-PRACTICAL TRAINING PROJECT FOR THE FACULTY OF MEDICINE, IN SUPPORT OF LAW 38/2010.

Abstract. The clinical and socio-economic impact of chronic pain is very high, both regarding quality of life of patients and family members, and economic burden. Educational institutions, however, do not pay adequate attention to the training of health professionals in pain-related fields. Such a flaw affects the whole Europe. As a result, physicians often underutilize analgesic drugs for the treatment of chronic pain. The International Association Karol Wojtyla has conceived and promoted a practical and theoretical training, within the degree

course in Medicine, on pain relief and palliative care. The course is meant to be shared among the faculties of Medicine and Psychology, Medicine and Dentistry and Pharmacy and Medicine of the Sapienza University of Rome. The training course aims to implement the 38/10 law, which prescribes training on palliative care and chronic pain therapy during pre-and post-graduate medical teaching courses. The goal is to develop in students the basic diagnostic, therapeutic and management skills for a correct multidisciplinary approach. The route, called Pain Week, is structured in 6 thematic training modules, one per year of the Study Course. The didactic methodology used is blended e-learning, where use of a telematics platform (Moodle2) integrates with meetings. Starting from the fourth year course, in addition to the theoretical teaching, fellows will be able to practice at the health facilities of the two networks of Palliative Care and Pain Therapy of the Regione Lazio. Pain Week aims to provide an integrated longitudinal training, which embraces all aspects of pain therapy. Pain week serves also as model to any other domain of modern medical training focused on transversality and interdisciplinarity.

Key word: Pain management, undergraduate pain learning, pain medical education

SEMANA DEL DOLOR: PROYECTO DE FORMACIÓN TEÓRICO-PRÁCTICA PARA LAS FACULTADES DE MEDICINA, EN APOYO DE LA LEY 38/2010.

Resumen. El impacto clínico y socioeconómico del dolor crónico es muy elevado tanto en términos de la calidad de vida del paciente y de sus familiares, como del costo de las patologías en los Servicios Nacionales de los distintos países. De manera convincente, la capacitación de profesionales de la salud, especialmente los pregraduados, se considera marginal y no esencial en toda Europa, lo que resulta en la subutilización de los analgésicos para el tratamiento del dolor crónico. La Ley 38/10 establece que la capacitación en cuidados paliativos y terapia para el dolor crónico también debe brindarse a nivel de pre y postgrado. La Asociación Internacional Karol Wojtyla ha concebido y promovido un curso de formación teórica práctica para la licenciatura en medicina para el alivio del dolor y los cuidados paliativos, en apoyo de la Ley 38/1010, compartida con las facultades de Medicina y Psicología, Medicina y Odontología y Farmacia y Medicina de la Universidad Sapienza de Roma. El curso tiene como objetivo final de desarrollar, en los estudiantes de estas facultades, habilidades de diagnóstico, tratamiento y gestión básica de enfoque multidisciplinario adecuado. La ruta, llamada Pain Week, está estructurada en 6 módulos de capacitación temáticos, uno por año del Curso de estudio. El método de enseñanza utilizado es el e-learning blended, en el que el uso de una plataforma telemática (Moodle2) se integra con algunas reuniones en la presencia; el cuarto año del curso se proporcionan, así como las actividades de formación teórica, pero prácticas en los centros de salud de las dos redes de los cuidados paliativos y la terapia del dolor, en las estructuras de la Región Lazio. La Semana del Dolor tiene como objetivo proporcionar un modelo integrado longitudinal de formación dirigido a todos los aspectos de manejo del dolor, pero generalizable a esos muchos otros ámbitos de la enseñanza de la medicina moderna que se caracterizan por una elevada transversal e interdisciplinario.

Palabras clave: Manejo del dolor, estudio del dolor en la universidad, educación médica para el dolor

Introduzione

Secondo uno studio che ha coinvolto 15 paesi (1), la prevalenza del dolore cronico in Europa è del 19%; quindi circa un quinto della popolazione adulta europea ne soffre e l'Italia si colloca ai primi posti con una prevalenza del 26%, dopo la Norvegia (30%) e la Polonia (27%).

L'impatto socio-economico del dolore cronico è molto elevato sia in termini di qualità di vita del paziente e dei familiari sia come costi di patologia a carico dei Servizi Nazionali dei vari paesi. (2, 3). Negli USA la malattia dolore è associata ad un costo sanitario di circa 600 miliardi di dollari l'anno, superiore a quello relativo a patologie cardiovascolari (309 miliardi

\$), patologie tumorali (243 miliardi \$) e diabete (188 miliardi \$) (4).

In Italia, il costo sociale del dolore cronico è di circa 36,4 miliardi di euro/anno, che equivale al 2,3% del PIL (5) con un costo medio paziente/anno di 4556 euro, di cui circa il 30% per costi diretti (€ 1400) mentre il 70% a quelli indiretti (€ 3156) (6, 7).

Malgrado l'alta prevalenza del sintomo e della malattia dolore nella popolazione generale ed il notevole costo socio-economico di questa patologia, la formazione dei medici, in particolare quella pre-laurea, viene considerata marginale e non essenziale in tutta Europa e diversi studi confermano l'insufficienza dell'insegnamento agli studenti in Medicina (8, 9, 10). E' stato suggerito che il sottoutilizzo dei farmaci analgesici, ampiamente dimostrato in molti studi, possa essere collegato a una mancanza di formazione sul tema terapia del dolore a livello pre-laurea (11).

La stragrande maggioranza dei clinici, quale che sia la loro specializzazione, si occupa di pazienti che presentano sintomo o malattia dolore, tuttavia la classe medica tende a considerare la malattia dolore una patologia a bassa priorità seppur con elevata possibilità di guarigione (12).

La letteratura internazionale evidenzia che medici e specialisti appaiono insoddisfatti su come attualmente venga fornita la formazione sulla medicina del dolore pre e post laurea (13).

Lo studio APPEAL (Advancing the Provision of Pain Education and Learning) (14) ha valutato i livelli e i metodi attuali dell'istruzione universitaria nei Corsi di laurea che concerne la terapia del dolore e le cure palliative in 15 paesi Europei compresa l'Italia. Sono state considerate 242 facoltà di cui nel 27% erano disponibili dati dettagliati mentre nell'71% solo parziali. Lo studio mostra un quadro di programmazione didattica molto variegato, più spesso ridotto a poche ore, quasi invariabilmente erogate in aula al grande gruppo, in modo frontale. Gli Autori concludono che mediamente l'insegnamento è perciò molto lontano dal soddisfare i bisogni di formazione, vista la prevalenza del dolore cronico.

In Italia la Legge 38/2010 tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore cronico, offre garanzia di tutela e autonomia del malato, promuove la qualità di vita ed un adeguato

sostegno sanitario e socio-assistenziale ai pazienti con dolore cronico benigno e a chi necessita di cure palliative per patologia oncologica e per malattie neurodegenerative (15). La legge 38/2010 rappresenta la prima normativa legislativa emanata in Europa riguardo la cura del dolore e cure palliative. In un. Nel documento del 25 luglio 2012, della Conferenza Stato-regione sono stati definite i criteri operativi per l'applicazione a livello regionale (16). Nel documento viene ben differenziata l'area della Cure Palliative da quelle della cura del dolore cronico benigno Tuttavia, a 7 anni dalla promulgazione della legge, questa non è ancora completamente applicata e persistono grandi differenze tra le realtà clinica tra le varie Regioni. La scarsa applicazione della legge riguarda anche la formazione dei medici e delle altre figure professionali sanitarie, che rappresenta un elemento indispensabile per rispondere ai bisogni della persona con dolore (17).

L'Articolo 8 della legge 38/10 evidenzia la necessità di predisporre ed attuare piani di formazione e aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e socio-sanitario, impegnato nella terapia del dolore cronico e nell'assistenza nel settore delle cure palliative, e in particolare di medici ospedalieri, medici specialisti ambulatoriali territoriali, medici di medicina generale e di continuità assistenziale e pediatri di libera scelta. La formazione continua deve realizzarsi attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali.

La legge 38/10 (comma 1 dell'articolo 8) prevede che la formazione riguardo le cure palliative e la terapia del dolore cronico debba essere fornita anche a livello universitario pre e post-laurea. Per il personale medico e sanitario è prevista da tale legge una disciplina degli ordinamenti didattici e l'istituzione di master in cure palliative e terapia del dolore. Nel febbraio 2012 il MIUR ha emanato cinque provvedimenti per l'attivazione di master destinati a specifiche figure professionali: medici specialisti, psicologi, infermieri ed altre. Allo stato attuale, mentre sono numerosi i master attivati da atenei italiani, nulla di strutturato risulta messo in atto per la formazione riguardo la terapia del dolore degli studenti di medicina e delle altre facoltà sanitarie (odontoiatria, farmacia, scienze infermieristiche, psicologia clinica). Certamente la gran parte delle Facoltà italiane fornisce lezioni di terapia

del dolore, all'interno di corsi formativi più ampi quali medicina interna, neurologia, anestesia e rianimazione, oncologia e farmacologia. Tuttavia non risulta ancora attivato uno specifico percorso formativo strutturato che possa fornire ai futuri medici un'educazione generale alle cure palliative e alla terapia del dolore e che sia chiaramente individuato nell'offerta formativa dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia, come previsto dalla legge 38. Tale inadempienza è sottolineata dallo stesso Ministero della Salute (17).

In questo documento viene inoltre rilevato che *“l'insegnamento della medicina palliativa e della terapia del dolore già nei corsi di laurea, oltre a consentire la più ampia diffusione delle specifiche conoscenze tecniche in materia, potrà inoltre offrire ai futuri medici strumenti culturali appropriati per la gestione di tematiche dibattute quali il fine vita e l'accanimento terapeutico, rinnovando in tal modo, in seno alla professione medica, l'insostituibile impronta umana ed etica che la caratterizza e qualifica.”*

In considerazione del bisogno di formazione così delineato, l'Associazione Internazionale Karol Wojtyła, che ha come scopo statutario la lotta alla sofferenza umana, ha ideato e promosso un percorso formativo teorico pratico per il corso di laurea in medicina relativo alla terapia del dolore ed alle cure palliative, a supporto della legge 38/1010, condiviso con le Facoltà di Medicina e Psicologia, Medicina ed Odontoiatria e Farmacia e Medicina di Sapienza Università di Roma. Il percorso formativo ha come obiettivo finale di sviluppare, negli studenti di queste Facoltà, le competenze diagnostiche, terapeutiche e gestionali di base per un corretto approccio multidisciplinare. L'iniziativa formativa non prevede l'istituzione di nuovi corsi integrati o nuovi insegnamenti, ma agisce attraverso un coordinamento longitudinale delle risorse didattiche già esistenti.

Organizzazione della didattica

Il percorso, denominato Pain Week, è strutturato in 6 moduli formativi tematici, uno per anno del Corso di studi, della durata di cinque giorni ciascuno. Ogni modulo è equivalente a 5 giorni di lavoro, da cui il nome di Pain Week. La metodologia didattica utilizzata è il *blended e-learning*, in cui l'utilizzo di una

piattaforma telematica si integra con alcuni incontri in presenza; dal quarto anno di corso sono previste, oltre l'insegnamento teorico, anche attività di tirocinio pratico presso le strutture sanitarie delle due reti di Cure Palliative e di Terapia del dolore, della Regione Lazio.

Il tirocinio pratico per terapia del dolore cronico si svolgerà presso le strutture sanitarie che sono state individuate dalla Regione Lazio come **Spoke** di competenza territoriale dell'**Hub** Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma. Gli studenti in tirocinio saranno affidati a tutor clinici delle strutture, formati alla funzione.

L'offerta formativa è commisurata in 1 CFU per ogni modulo *blended* e 1 CFU di tipo professionalizzante per ogni tirocinio clinico. Il totale del percorso consente quindi l'acquisizione di 9 CFU. Si ricorda che il CFU secondo l'ordinamento italiano equivale a un credito nel sistema europeo ECTS, pari perciò a 25 ore di lavoro dello studente.

Il sistema di competenze professionali e i relativi obiettivi formativi contributivi sono elencati in Tabella 1, mentre in Tabella 2 è descritta la struttura dei 6 moduli, con i contenuti (syllabus) e l'indicazione dei corsi integrati che vengono coinvolti nei Corsi di Laurea partecipanti, come contenitori istituzionali dei CFU.

In fase sperimentale e di prima applicazione, il corso sarà offerto come Attività Didattica Elettiva (ADE) per un gruppo limitato di studenti per anno, selezionati da tutti i Corsi di Laurea aderenti delle tre Facoltà. Ciò consentirà una gestione più agevole delle attività in presenza, che saranno basate sulla discussione di casi, *problem solving* e *role-playing*. Le attività online sulla piattaforma Moodle consisteranno nella erogazione dei contenuti del syllabus e nell'esecuzione di test di valutazione formativa, prevalentemente *case-based*. Tutte le attività online saranno assistite da tutor formati alla *tutorship* in ambienti di e-learning.

Discussione

Il percorso formativo della Pain Week si propone di rispondere al bisogno di formazione professionalizzante degli studenti di medicina circa il riconoscimento e la gestione del dolore cronico, in tutte le condizioni in cui esso possa apparire. Per questo la Pain Week è strutturata secondo un modello di formazione

longitudinale integrato, relativo a tutti gli ambiti e gli aspetti della terapia del dolore.

Lo studio APPEAL (14) evidenzia come l'insegnamento obbligatorio di terapia del dolore nei corsi di laurea delle 242 Facoltà europee considerate fosse di circa 5.5 ore in media, che rappresenta circa lo 0.2% del minimo richiesto dalle direttive europee (18). Lo stesso studio conclude che la rilevanza e lo spazio dedicato all'insegnamento del dolore appare del tutto sproporzionato alla rilevanza sociale ed epidemiologi-

ca di tale area clinica ed APPEAL invitava le Facoltà di Medicina e le Istituzioni competenti a garantire che in tutta Europa l'insegnamento della terapia del dolore agli studenti in medicina fosse adatto allo scopo e raccomanda l'obbligatorietà di tale insegnamento per tutti gli studenti di Medicina al fine di consentire loro di acquisire un livello minimo di competenza riguardo la gestione del dolore.

Gli obiettivi formativi per un curriculum pre-laurea di gestione del dolore sono ben definiti nel documento

Tabella 1 - Competenze professionali alla laurea e relativi obiettivi contributivi

Competenze	Obiettivi contributivi	
	Ob.cognitivi	Ob. gestuali e comportamentali
Riconoscere la presenza del dolore, tipizzarlo e misurarne l'intensità nelle situazioni cliniche in cui più frequentemente si presenta	1. Descrivere <ul style="list-style-type: none"> - vie e centri del dolore - la fisiopatologia del dolore 2. Descrivere il dolore in termini semeiologici 3. Discutere le caratteristiche del dolore nelle principali condizioni <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche - neurologiche - reumatologiche - traumatiche - ostetriche - geriatriche 	Usare strumenti di misura del dolore Diagnosticare e tipizzare il dolore in casi clinici reali o realistici
Riconoscere le condizioni socio-economiche e psicologiche che possono aver un impatto nella percezione e gestione del dolore	Discutere l'influenza che le condizioni sociali, economiche psicologiche hanno sulla esperienza di malattia e sulla possibilità di accesso alle cure in Italia	Riconoscere condizioni socio-economiche e psicologiche di possibile rilievo in casi clinici reali o realistici
Dimostrare consapevolezza delle conseguenze sociali ed economiche del dolore cronico	1. Descrivere l'epidemiologia del dolore in Italia 2. Discutere le conseguenze in casi reali o realistici	nessuno <i>[la consapevolezza si può dimostrare solo nella pratica clinica reale ...]</i>
Prescrivere e gestire la terapia farmacologica per il dolore in casi non complessi	Descrivere le caratteristiche farmacologiche delle classi di farmaci in uso per il dolore	1. Indicare la terapia farmacologica più opportuna in casi realistici non complessi 2. Compilare correttamente la prescrizione per le diverse classi di farmaci 3. Riconoscere e gestire gli effetti collaterali dei farmaci usati in casi reali o realistici
Comunicare col paziente e con la sua rete sociale circa le decisioni diagnostiche e terapeutiche nella cura del dolore	1. Discutere le implicazioni psicologiche del vissuto di malattia nel dolore acuto e cronico 2. Riconoscere e discutere in situazioni reali o realistiche gli elementi comunicativi e relazionali caratterizzanti 3. Discutere le conseguenze medico-legali della legge 38/2010	Sostenere colloqui informativi con pazienti simulati in casi realistici non complessi

Tabella 2 - Organizzazione e syllabus dei contenuti dei Moduli formativi della Pain Week, sviluppato da Sapienza Università di Roma

Competenze	Obiettivi contributivi	
	Ob.cognitivi	Ob. gestuali e comportamentali
Riconoscere le situazioni in cui è necessario avvalersi di competenze specialistiche per la terapia del dolore	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descrivere gli interventi non farmacologici di terapia del dolore 2. Discutere le conseguenze organizzative per la sanità della legge 38/2010 3. Discutere le conseguenze medico-legali della legge 38/2010 	Richiedere la consulenza opportuna in casi clinici realistici complessi
Integrare la terapia del dolore nel contesto più ampio delle cure palliative	<ol style="list-style-type: none"> 1. Discutere le conseguenze organizzative per la sanità della legge 38/2010 2. Descrivere le aree di competenza clinica implicate nelle cure palliative 	Riconoscere in casi clinici reali o realistici <ul style="list-style-type: none"> – l’indicazione alle cure palliative – i sintomi e le condizioni cliniche più frequenti nei pazienti in cure palliative
Riconoscere l’apporto delle altre professioni di cura nella terapia del dolore	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descrivere le aree di competenza implicate nella terapia del dolore da parte di infermieri e fisioterapisti 	Interagire con studenti di infermieristica e di fisioterapia nella formulazione di un piano di assistenza per casi clinici realistici non complessi

“*The Pain Management Core Curriculum for European Medical Schools*” della EFIC (19), che si propone come base per lo sviluppo di curricula omogenei in Europa.

In Italia, come già ricordato, non sono state definite linee guida per la progettazione di percorsi formativi relativi al dolore cronico. L’organismo che cura il coordinamento degli obiettivi e delle modalità didattiche fra gli attuali 49 Corsi di Laurea italiani è la Conferenza Permanente dei Presidenti di Corso di Laurea. Uno strumento fondamentale messo in atto dalla Conferenza è il *core curriculum* nazionale. Esso elenca circa 1800 Unità Didattiche Elementari (UDE), senza assegnarle a corsi specifici o ad aree disciplinari, ma proponendole come il minimo comune denominatore fra tutti i corsi. In tabella 3 sono riportate le UDE che a diverso titolo riguardano il dolore, con l’esclusione delle sindromi cliniche dolorose acute (ad es. l’addome acuto o la colica renale). Il *core curriculum* e le UDE sono solo uno strumento a disposizione dei CdL, non rappresentando alcun obbligo normativo, quindi il fatto che siano presenti le UDE riportate in tabella 3 non implica né il modo né l’estensione con cui esse siano implementate nell’insegnamento. Un censimento circa l’insegnamento

relativo ai temi del dolore non è stato ancora condotto, ma ci si può riferire ad una ricognizione più generale sull’insegnamento relativo alle cure palliative (20). Nel rapporto finale si denuncia chiaramente che “Al contrario del post-laurea, la formazione pre-laurea è rimasta piuttosto indietro rispetto al dettato della legge 38”. E’ verosimile che tale osservazione possa essere estesa anche allo specifico campo della gestione e cura del dolore cronico in generale.

In questo contesto internazionale e nazionale, il percorso della Pain Week si pone in piena coerenza rispetto agli obiettivi delineati sia a livello europeo (19) che italiano (tabella 3). Il percorso della Pain Week risulta coerente con gli stessi indirizzi anche dal punto di vista dell’organizzazione didattica. L’organizzazione infatti è incentrata su un percorso longitudinale, come proposto anche dal documento EFIC (19). Il percorso della Pain Week è ottenuto coordinando risorse didattiche già presenti e conferendo in questo modo particolare evidenza al tema proposto senza consistente aggiunta di contenuti. Questo modello è risultato già applicato con successo per l’insegnamento della medicina generale (21), materia per la quale come è noto

Tabella 3. Unità didattiche elementari del core curriculum nazionale ver.2016/17

N. progressivo	MACRO-AREA	Unità Didattica Elementare
93	1) Scienze di base	Descrivere i meccanismi fisiologici della sensibilità somatica e viscerale: tattile, termica, propriocettiva e dolorifica, correlandoli con le strutture anatomiche che ne acquisiscono e conducono la percezione.
849	3) Scienze cliniche integrate diagnostiche, mediche e chirurgiche	Descrivere le caratteristiche del dolore cervico-brachiale e di quello lombare.
850		Indicare i possibili elementi etiopatogenetici, pianificare le indagini per l'approfondimento diagnostico e gli indirizzi terapeutici per il dolore cervico-brachiale e di quello lombare.
975		Descrivere le caratteristiche e il trattamento del dolore emicranico e delle algie cranio-facciali.
988		Descrivere i principali quadri clinici di dolore pelvico nella donna.
1072		Valutare il dolore addominale in età pediatrica.
1187		Descrivere le caratteristiche semeiologiche, spiegandone la fisiogenesi e riconoscendoli in condizioni reali o simulate, dei segni, normali e patologici, e dei sintomi di più comune riscontro a carico dei vari organi e apparati e delle principali manifestazioni morbose. (tra cui: dolore somatico e viscerale, dolore toracico, addominale, radicolare e la cefalea)
1481		Eseguire la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo in un paziente con dolori articolari.
1541		Descrivere i meccanismi fisiologici e psicologici relativi alla percezione, reazione e gestione del dolore.
1570		Descrivere come riconoscere e regolare, applicando le adeguate strategie, i processi cognitivi ed emozionali associati alle reazioni alla malattia, allo stress, al dolore nelle interazioni con i pazienti in età evolutiva, adulta e senile.
1605		Interpretare le cure palliative, le cure di supporto, la terapia del dolore, le cure di fine vita, valutandone gli ambiti applicativi (ambulatorio, ospedale, domicilio, Hospice) e l'area operativa e professionale ottimale in relazione ai bisogni clinici.
1606		Indicare l'approccio di trattamento del dolore globale, del supporto psico-emotivo, della anoressia, della fatigue, dei disordini metabolici, della dispnea.

non esiste nell'ordinamento universitario italiano un settore scientifico disciplinare. Rispetto a questa ultima esperienza, la Pain Week sfrutta le opportunità del *blended e-learning*, che nella letteratura internazionale si dimostra modalità particolarmente efficace (22).

Da ultimo, l'iniziativa della Pain Week, oltre che indirizzata alla progettazione, realizzazione e valida-

zione di un percorso formativo, si propone perciò anche di mettere a disposizione un modello di formazione longitudinale integrato, finalizzato a tutti gli aspetti della terapia del dolore, ma generalizzabile a quegli altri tanti domini della formazione medica moderna che si caratterizzano per l'elevata trasversalità e interdisciplinarietà.

I ANNO: modulo di Epidemiologia e Bioetica**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Metodologia Medico Scientifica di Base (Statistica in medicina e informatica)**

Epidemiologia del dolore relazione medico-paziente con dolore acuto e cronico: il dolore nella storia della medicina. Etica deontologia nel paziente con dolore.

Metodologia Medico-Scientifica di Base (II)

L'Approccio Scientifico alla Soluzione dei Problemi
 Scheda di valutazione del dolore. L'impatto del dolore cronico sulla società e sulla qualità di vita Costi e costi diretti ed indiretti del dolore cronico. Relazione medico-paziente II: aspetti psicologici dell'esperienza di malattia. Vissuti psicologici del dolore cronico.

II ANNO: modulo di Anatomia e fisiologia del sistema del dolore**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Anatomia Umana III**

Vie e centri del dolore

Fisiologia Umana I; Fisiologia Umana III

Fisiologia della percezione dolorifica

III ANNO: modulo di semeiotica e fisiopatologia del dolore**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Metodologia Medico Scientifica Clinica III**

(Semeiotica clinica e metodologia clinica)

Diagnostica clinica, metodi di rilevazione e diagnostica strumentale Tassonomia e classificazione del dolore Principi generali di valutazione e misurazione del dolore: dolore acuto, dolore cronico

IV ANNO: modulo clinico 1**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Patologia integrata I Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e dell'Apparato Respiratorio**

Il dolore nelle malattie cardiovascolari e respiratorie

Metodologia Medico-Scientifica Integrata

la Legge 38 e aspetti organizzativi del sistema delle cure palliative: approccio multidisciplinare

Farmacologia e Tossicologia

Farmacologia clinica e modalità di prescrizione dei farmaci per il controllo del dolore

V ANNO: modulo clinico 2**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Malattie Sistema Nervoso**

Neurologia: neuropatie dolorose, nevralgie, cefalee primarie

Malattie apparato locomotore e Reumatologia

Dolore traumatico, artrite reumatoide, degenerazione osteo- articolare

Medicina interna Chirurgia I (Oncologia- terapia del dolore)

Il Dolore oncologico, terapie invasive e approcci anestesio- logici, neurostimolatori, pompe infusionali

VI ANNO: modulo clinico 3**CORSI INTEGRATI COINVOLTI****Ginecologia ed ostetricia**

Dolore in ostetricia (parto in analgesia)

Emergenze medico-chirurgiche

Dolore al Pronto soccorso ed in emergenza

Metodologia Medico Scientifica: Sanità Pubblica**Medicina Legale**

la Legge 38 e gli aspetti medico-legali

Bibliografia

1. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
2. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain— register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 2012;16:289-99.
3. Raftery MN, Ryan P, Normand C, et al. The economic cost of chronic noncancer pain in Ireland: results from the PRIME study, part 2. *J Pain* 2012;13:139-45.
4. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:8, 715-24.

5. Libro bianco sul dolore cronico. Health Over pain Experience 2014.0(0):00-006.
6. V. Orlando, F. Guerriero, M.C. Punzo, E. Menditto. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7 (1): 21-26
7. Allegri M, Lucioni C, Mazzi S, Serra G. Il costo sociale del dolore cronico in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2014
8. Vadivelu N, Kombo N, Hines RL. The urgent need for pain management training. *Acad Med*. 2009 Apr;84(4):408.
9. Young WB, Rosen N, Sheftell F. Square one: headache education for the medical student. *Headache*. 2007 Mar;47(3):351-4.
10. Cohen IT, Bennett L. Introducing medical students to paediatric pain management. *Med Educ*. 2006 May;40(5):476
11. U. Schreiner • A. Haefner • R. Gologan • U. Obertacke. Effective teaching modifies medical student attitudes toward pain symptoms. *Eur J Trauma Emerg Surg* (2011) 37:655–659)
12. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *Journal of Pain Research*. 2013; 6 393–401
13. Hoang HT, Sabia M, Torjman M, Goldberg ME. The importance of medical education in the changing field of pain medicine. *Pain manag*. 2014; 4(6):437-43
14. Briggs EV, Battelli D, Gordon D, et al. Current pain education within undergraduate medical studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) study. *BMJ Open* 2015;5:e006984. doi:10.1136/bmjopen-2014006984
15. Legge 38/10: <http://www.gazzettaufficiale.it/gunewsletter/dettaglio.jsp?service=1&datagu=2010-03-19&task=dettaglio&numgu=65&redaz=010G0056&tmstp=1269600292070> (accesso il 22 novembre 2017)
16. http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_037447_151%20%20csr%20punto%20%2021.pdf (accesso il 22 novembre 2017)
17. Ministero della Salute Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”, anno 2014, pagina 36-37
18. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. *Official Journal of the European Union* 2005;30 Sept: L255/22–142.
19. European Federation of IASP® Chapters. The Pain Management Core Curriculum for European Medical Schools. Diegen, Belgium; EFIC®. June 2013. www.europeanpainfederation.eu/wp-content/uploads/2016/12/CoreCurriculumPainManagement-EFIC-June-2013_FINAL.pdf (accesso il 22 novembre 2017).
20. Biasco G., Tellan G., Basili S., Bellini T., De Placido S., Le Cure Palliative e il loro insegnamento nei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, *Medicina e Chirurgia*, 75: 3391-3393, 2017.
21. Gallo P, Pagano L., Marceca M., et al, Dalle idee ai fatti. Una proposta (realizzata) per l’introduzione di un percorso longitudinale di Medicina Generale nel curriculum di un Corso di Laurea in Medicina, *Medicina e Chirurgia*, 63: 2842-2844, 2014.
22. Liu Q, Peng W, Zhang F, Hu R, Li Y, Yan W. The Effectiveness of Blended Learning in Health Professions: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2016 Jan 4;18(1):e2.

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena, Michele Viana (popolazione adulta)

Elia Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (popolazione infantile e adolescente)

(a cura di)

Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study for Pediatric Migraine.

I. Toldo, M. Rattin, E. Perissinotto, D. De Carlo, B. Bolzonella, M. Nosadini, LN Rossi, A. Vecchio, A. Simonati, M. Carotenuto, C. Scalas, V. Scirucchio, V. Raieli, G. Mazzotta, E. Tozzi, M. Valeriani, C. Cianchetti, U. Ballottin, V. Guidetti, S. Sartori, P.A. Battistella

European Journal of Paediatric Neurology 2017 May; 21(3): 507-521.

Questo primo studio multicentrico italiano vanta il coinvolgimento di 13 Centri, specializzati nel trattamento della cefalea, che hanno fornito dati riguardanti 637 pazienti emicranici (M) nel 76% (senz'aura nel 67%) e con cefalea tensiva (TTH) nel 24%, tutti con quadro clinico stabile per almeno di 6 mesi e un'unica diagnosi secondo i criteri ICHD-II.

I dati emersi evidenziano che, per quanto riguarda il trattamento dell'attacco acuto, il 6% dei pazienti non utilizza alcun farmaco; tale condotta è statisticamente significativa tra coloro che soffrono di TTH (il 9%) rispetto agli emicranici (il 5%).

Nel trattamento in acuto vengono utilizzati in ordine di frequenza: acetaminofene, antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), metamizolo e triptani. Gli NSAIDs e i triptani sono risultati essere significativamente i più utilizzati nel combattere gli attacchi di emicrania (rispettivamente utilizzati nel 51% e 6% dei casi). L'acetaminofene risulta, in generale, il farmaco utilizzato da più dei tre quarti dei pazienti pediatrici con cefalea ma tale scelta diventa meno frequente con l'aumentare dell'età.

La percezione di efficacia e di tollerabilità è maggiore con gli NSAIDs (soprattutto ibuprofene) rispetto all'acetaminofene e quindi in base a tali dati queste molecole risultano di prima scelta per tutti i cefalalgici in età evolutiva. Nel trattamento degli attacchi emicranici a partire dai 12 anni possono essere considerati farmaci di prima scelta anche i triptani per la loro ottima efficacia, tollerabilità e sicurezza (addirittura superiore rispetto a quella di acetaminofene e NSAIDs). I trattamenti preventivi, prescritti nella quasi totalità dei casi dal Neuropsichiatra, sono utilizzati nel 15% dei pazienti, con una netta prevalenza nei casi di emicrania (19%). Con l'aumentare dell'età dei pazienti emicranici sempre più frequentemente vengono utilizzati pizotifene e flunarizina con ottima efficacia (rispettivamente nel 82% e nel 72% dei casi) e tollerabilità (nel 90% e nel 78%). Nei casi di cefalea tensiva i farmaci profilattici sono poco utilizzati (nel 5% casi) e viene preferita l'amitriptilina con efficacia riportata come ottima nei tre quarti dei casi ma con tollerabilità bassa nel 50% dei casi.

I trattamenti preventivi con altri principi attivi (tra cui melatonina, natraceutici e altri supplementi dietetici) sono stati utilizzati nel 31% dei soggetti con M e nel 36% con TTH, su prescrizione specialistica e con frequenza maggiore all'aumentare dell'età. Tali trattamenti vengono considerati molto efficaci nel 75% dei casi che utilizzano la melatonina e nel 68% dei casi che utilizzano altri integratori. Appare significativo il fatto che il beneficio derivato venga meno con l'aumentare della durata della malattia. Tra i trattamenti preventivi l'utilizzo del Magnesio è sempre più diffuso con buoni

risultati in termini di efficacia e tollerabilità, seppure sia una molecola ancora poco studiata.

Da questo studio emerge anche un ridotto ricorso a trattamenti non farmacologici (agopuntura, terapia comportamentale e altre tipologie di supporto psicoterapico) che sono percepiti dai pazienti come poco efficaci in quanto viene riscontrata una buona risposta solo nel 48% dei casi dimostrando una efficacia nella profilassi molto minore rispetto all'uso dei nutraceutici (68%) e dei farmaci profilattici (75%). Tali dati sui trattamenti non farmacologici sembrano essere in contraddizione con le raccomandazioni delle linee guida e delle reviews per cui queste tipologie di trattamento profilattico dovrebbero essere implementate nella gestione delle cefalee primarie in età evolutiva.

Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents (Review).

C. Eccleston, T.M. Palermo, A.C.D.C. Williams, A. Lewandowski Holley, S. Morley, E. Fisher, E. Law

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD003968.

DOI: 10.1002/14651858.CD003968.

Il dolore cronico (dolore presente da più di tre mesi) è un sintomo molto comune in età pediatrica.

È stato definito come stressante, debilitante, in grado di interferire nella vita dei ragazzi e dei familiari e con ripercussioni nell'età adulta quando non adeguatamente trattato.

Questo nuovo aggiornamento della presente Review, pubblicata per la prima volta nel 2003, conferma i dati precedentemente emersi in merito all'efficacia delle terapie psicologiche (rilassamento, ipnosi, training sulle strategie di coping, biofeedback e terapia cognitivo-comportamentale). L'obiettivo è di documentare l'efficacia di queste tecniche già da tempo considerate utili; fin dal 1995 la review di Hermann aveva suggerito che il biofeedback e il rilassamento muscolare fossero più utili del placebo e dei farmaci profilattici nel trattamento della cefalea pediatrica. Questa raccolta di 37 studi prende in considerazione 2111 pazienti con dolore cronico; di questi 20 studi riguardano il trattamento del dolore nei casi di cefalea (inclusa l'emigrania) e 2 riguardano il dolore cronico tra cui quello cefalalgico. Tra gli studi

sono stati inclusi solo quelli pubblicati in riviste recensite, riguardanti pazienti in età evolutiva con dolore cronico non correlato a specifiche patologie, coinvolgenti almeno 10 pazienti trattati con psicoterapia condotta di persona e non da remoto e confrontati con almeno altrettanti diversamente trattati. I dati emersi riguardano i benefici ottenuti nell'immediato e al follow-up (in media eseguito 12 mesi dopo il trattamento).

È emerso come tali trattamenti sono utili nella riduzione del dolore: il 56% dei pazienti che hanno ricevuto la terapia psicologica riportano meno dolore rispetto al 22% di coloro che non l'hanno ricevuta. L'analisi, che ha incluso 852 pazienti (13 studi) ha evidenziato una deviazione standard di 0.57 punti più bassa nel gruppo in cui è stato effettuato l'intervento – tale dato indica un miglioramento del dolore percepito nel gruppo che ha effettuato la terapia psicologica. In merito al beneficio ottenuto al follow-up sono stati analizzati 7 studi includenti circa 543 pazienti che rilevano una deviazione standard di 0.11 punti più bassa nel gruppo in cui è stato effettuato l'intervento. Anche per quanto riguarda la disabilità derivante dal dolore cronico, e in particolare dalla cefalea, gli studi indicano un miglioramento soggettivo con l'utilizzo di terapie psicologiche. In questo caso la disabilità appare inferiore nel gruppo di 764 partecipanti appartenenti a 11 studi, trattato con terapia psicologica (0.45 deviazioni standard più basso); anche al follow-up la disabilità appare inferiore nel gruppo di 508 pazienti appartenente a 6 studi distinti e trattato con terapia psicologica (0.35 deviazioni standard più basso).

Non si sono evidenziati effetti benefici nella gestione degli aspetti depressivi correlati alla cefalea. Solo un minimo miglioramento si è rilevato nella gestione delle problematiche ansiose ed esclusivamente nel periodo post-trattamento, in particolare tra tutte è soprattutto la terapia comportamentale (CBT) che si è rivelata utile nel trattamento di tali aspetti nei bambini e negli adolescenti con cefalea.

Questi risultati finali suggeriscono infatti che proprio la CBT dovrebbe essere considerata come parte delle cure standard per i pazienti con dolore cronico in età pediatrica. L'effetto minimo sulle comorbidità di ansia e depressione è in parte spiegato dal fatto che l'intervento della CBT non viene calibrato specificatamente su questi aspetti.

Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse.

S. Bottioli, M. Viana, G. Sances, N. Ghiotto, E. Guaschino, F. Galli, E. Vegni, S. Pazzi, G. Nappi, C. Tassorelli.
Cephalalgia. 2016 Dec;36(14):1356-1365. Epub 2016 Feb 15.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i fattori psicologici associati ad un esito negativo dopo 2 mesi dalla disintossicazione di pazienti con emicrania cronica (con una frequenza tra i 15 e i 30 giorni al mese) con uso eccessivo di farmaci.

I ricercatori hanno arruolato 248 pazienti sottoposti al programma di disintossicazione per cefalea (in questo caso emicrania) da uso eccessivo di farmaci presso l'unità operativa Cefalee dell'Istituto Neurologico Nazionale "Mondino" di Pavia. Le condizioni psichiatriche e le caratteristiche della personalità sono state valutate utilizzando l'intervista clinica strutturata per i disturbi DSM-IV (SCID-I) e il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)-2.

Dei 248 pazienti, 230 hanno completato il follow-up a 2 mesi.

Di questi, 156 (68%) hanno arrestato l'uso eccessivo di farmaci e le loro emicranie hanno ripreso una forma episodica (meno di 15 giorni al mese) (gruppo A); 23 (10%) non hanno beneficiato dalla terapia mantenendo un'emicrania cronica con uso eccessivo di farmaci (gruppo B); e 51 (22%) hanno interrotto l'uso eccessivo di farmaci ma senza riduzione della frequenza dell'emicrania (che è pertanto rimasta cronica) (Gruppo C).

I fattori prognostici legati al gruppo B erano punteggi più alti per depressione (OR 1,071, $p = 0,05$), isteria (OR 1,106, $p = 0,023$) e ipercontrollo dell'ostilità (OR 1,182 ; $p = 0,04$),

I fattori prognostici legati al gruppo C erano la presenza di patologia psichiatrica (OR 1.502; $p = 0.021$) e punteggi più elevati sulla scala dell'isteria (OR 1.125, $p = 0.004$).

Gli autori concludono quindi che il risultato della disintossicazione è influenzato da fattori psicologici, i quali dovrebbero quindi essere considerati adeguatamente quando si pianificano le strategie di trattamento nei pazienti con emicrania cronica e uso eccessivo di farmaci.

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa a rilascio prolungato contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse rotonde, biconvesse, di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Circadin è indicato come monoterapia per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 2 mg una volta al giorno, 1-2 ore prima di coricarsi e dopo aver mangiato. Tale dosaggio può essere mantenuto per un periodo fino a tredici settimane.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Circadin nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Non è stato studiato l'effetto della compromissione renale a qualunque stadio sulla farmacocinetica della melatonina. Di conseguenza è necessario usare particolare cautela durante la somministrazione di melatonina a questa categoria di pazienti.

Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Circadin nei pazienti con compromissione epatica. I dati pubblicati dimostrano livelli marcatamente elevati di melatonina endogena durante le ore diurne a causa della clearance ridotta nei pazienti con compromissione epatica. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per conservare le proprietà di rilascio prolungato. Evitare lo schiacciamento o la masticazione per agevolare l'ingestione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Circadin può causare sonnolenza. Pertanto il medicinale deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza del paziente.

Non esistono dati clinici circa l'uso di Circadin in pazienti con malattie auto-immuni. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con malattie auto-immuni.

Circadin contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della LAPP lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacocinetiche

- È stato osservato che la melatonina induce il CYP3A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovrat terapeutiche. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota. In caso di induzione enzimatica, si può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente.
- La melatonina non induce gli enzimi CYP1A *in vitro* se somministrata in concentrazioni sovrat terapeutiche. Pertanto, le interazioni tra melatonina ed altri principi attivi dovute all'effetto della melatonina sugli enzimi CYP1A probabilmente non sono significative.
- Il metabolismo della melatonina è mediato principalmente dagli enzimi CYP1A. Pertanto, è possibile un'interazione tra la melatonina ed altri principi attivi dovuta al loro effetto sugli enzimi CYP1A.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con fluvoxamina, che aumenta i livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte la C_{max} sierica) attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte degli isoenzimi epatici CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). L'associazione tra queste sostanze deve essere evitata.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con 5- o 8-metossipsoralene (5 e 8-MOP), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con cimetidina, un inibitore del CYP2D, poiché aumenta i livelli plasmatici di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo.
- Il fumo di sigaretta può diminuire i livelli di melatonina attraverso l'induzione del CYP1A2.
- È necessario usare particolare cautela nei pazienti trattati con estrogeni (ad esempio contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva), poiché aumentano i livelli di melatonina attraverso l'inibizione del suo metabolismo da parte del CYP1A1 e del CYP1A2.
- Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni possono determinare un'aumentata esposizione alla melatonina.
- Gli induttori del CYP1A2 come carbamazepina e rifampicina possono determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di melatonina.
- Sono disponibili molti dati di letteratura circa gli effetti degli agonisti/antagonisti adrenergici, degli agonisti/antagonisti oppiacei, degli antidepressivi, degli inibitori delle prostaglandine, delle benzodiazepine, del triptofano e dell'alcool sulla secrezione di melatonina endogena. Non è stato studiato se questi principi attivi interferiscono con gli effetti dinamici o cinetici di Circadin o viceversa.

Interazioni farmacodinamiche

- Non deve essere consumato alcool in associazione con Circadin, poiché questo riduce l'efficacia di Circadin sul sonno.
- Circadin può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici

non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra Circadin e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione di zolpidem da solo.

- In altri studi, Circadin è stato somministrato in associazione con tioridazina ed imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei due studi. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di Circadin ha comportato un maggior senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svolgere compiti rispetto ad imipramina da sola, ed una maggiore sensazione di pesantezza nella testa ("muzzy-headedness") rispetto alla tioridazina da sola.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'assunzione di melatonina durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A causa della mancanza di dati clinici, non si raccomanda l'uso del medicinale in donne in gravidanza o che intendono intraprendere una gravidanza.

Allattamento

Melatonina endogena è stata rilevata nel latte materno, quindi probabilmente melatonina esogena è escreta nel latte materno. Esistono dati su modelli animali tra cui roditori, ovini, bovini e primati, che indicano un passaggio di melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato per le donne trattate con melatonina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Circadin altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Circadin può causare sonnolenza, pertanto deve essere utilizzato con cautela qualora gli effetti della sonnolenza possano rappresentare un rischio per la sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (nei quali, complessivamente, 1.931 pazienti sono stati trattati con Circadin e 1.642 pazienti hanno ricevuto placebo), il 48,8% dei pazienti trattati con Circadin ha riportato una reazione avversa rispetto al 37,8% dei pazienti trattati con placebo. Se si confronta la percentuale dei pazienti che hanno riportato una reazione avversa rispetto alle 100 settimane-paziente, il valore è più alto per il placebo che per Circadin (5,743 – placebo - vs. 3,013 – Circadin). Le reazioni avverse più comuni sono state cefalea, nasofaringite, dolore alla schiena ed artralgia, reazioni considerate comuni, secondo la classificazione MedDRA, sia nel gruppo trattato con Circadin che in quello trattato con placebo.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

All'interno degli studi clinici, complessivamente il 9,5% dei pazienti trattati con Circadin ha riportato una reazione avversa rispetto al 7,4% dei pazienti trattati con placebo. Si riportano di seguito soltanto reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici nei pazienti, con frequenza pari o superiore a quanto osservato nei pazienti trattati con placebo.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Herpes zoster	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario					Reazione di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipertrigliceridemia, ipocalcemia, iponatremia	
Disturbi psichiatrici			Irritabilità, nervosismo, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, incubi, ansia	Alterazioni dell'umore, aggressività, agitazione, pianto, sintomi di stress, disorientamento, risveglio precoce mattutino, aumento della libido, umore depresso, depressione	
Patologie del sistema nervoso			Emicrania, cefalea, letargia, iperattività psicomotoria, capogiro, sonnolenza	Sincope, deficit di memoria, disturbi dell'attenzione, stato sognante, sindrome delle gambe senza riposo, sonno di qualità scadente, parestesie	
Patologie dell'occhio				Diminuita acuità visiva, visione offuscata, aumentata lacrimazione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigine posturale, vertigini	
Patologie cardiache				Angina pectoris, palpitazioni	
Patologie vascolari			Iperensione	Vampate di calore	
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, dolore della parte superiore dell'addome, dispepsia, ulcerazioni nella bocca, bocca secca, nausea	Malattia da reflusso gastroesofageo, disordini gastrointestinali, vescicazione della mucosa orale, ulcerazione della lingua, disturbi gastrointestinali, vomito, suoni gastrointestinali anormali,	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali				flatulenza, ipersecrezione salivare, alitosi, disagio addominale, disturbi gastrici, gastrite	
Patologie epatobiliari			Iperbilirubinemia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite, sudorazione notturna, prurito, rash, prurito generalizzato, secchezza cutanea	Eczema, eritema, dermatite alle mani, psoriasi, rash generalizzato, rash pruriginoso, disturbi a carico delle unghie	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolori alle estremità	Artrite, spasmi muscolari, dolore al collo, crampi notturni	Angioedema, edema della bocca, edema della lingua
Patologie renali e urinarie			Glicosuria, proteinuria	Poliuria, ematuria, nicturia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sintomi di menopausa	Priapismo, prostatite	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia, dolore toracico	Affaticamento, dolore, sete	Galattorrea
Esami diagnostici			Anomalie dei test di funzionalità del fegato, aumento del peso corporeo	Aumento degli enzimi epatici, anomalie degli elettroliti nel sangue, anomalie dei test di laboratorio	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il *sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti diversi casi di sovradosaggio dopo la commercializzazione del medicinale. La sonnolenza ha rappresentato l'evento avverso riferito con maggiore frequenza. Nella maggior parte dei casi l'intensità di tale evento è stata da lieve a moderata. In studi clinici, Circadin è stato somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno per 12 mesi senza alterare significativamente la natura delle reazioni avverse segnalate. È riportata in letteratura la somministrazione di dosi quotidiane fino a 300 mg di melatonina senza causare reazioni avverse clinicamente significative.

In caso di sovradosaggio è prevedibile che si verifichi sonnolenza. La clearance del principio attivo si verifica entro 12 ore dall'ingestione. Non è richiesto alcun trattamento specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina, codice ATC: N05CH01. La melatonina è un ormone naturale prodotto dall'epifisi, strutturalmente legata alla serotonina. Da un punto di vista fisiologico, la secrezione di melatonina aumenta poco dopo l'esordio del buio, raggiunge il massimo tra le ore 2 e 4 del mattino e diminuisce nella seconda metà della notte. La melatonina è associata al controllo del ritmo circadiano ed alla sincronizzazione al ciclo luce-buio. Essa è anche associata ad un effetto ipnotico e ad un'augmentata propensione al sonno.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'attività della melatonina a livello dei recettori MT1, MT2 e MT3 contribuisca alle sue proprietà di favorire il sonno, in quanto tali recettori (soprattutto MT1 e MT2) svolgono un ruolo nella regolazione del ritmo circadiano e del sonno.

Razionale d'uso

Considerando sia il ruolo della melatonina nel sonno e nella regolazione del ritmo circadiano, che la diminuzione della secrezione di melatonina endogena in relazione

all'età, la melatonina può migliorare in maniera efficace la qualità del sonno in particolare modo nei pazienti d'età pari o superiore a 55 anni che soffrono di insonnia primaria.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici nei quali i pazienti che soffrivano di insonnia primaria hanno ricevuto Circadin 2 mg ogni sera per 3 settimane sono stati osservati dei miglioramenti nei pazienti trattati con il medicinale, rispetto ai pazienti trattati con placebo in termini di latenza del sonno (misurata con strumenti sia obiettivi che soggettivi), qualità soggettiva del sonno e funzionalità durante il giorno (sonno ristoratore) senza alcun deficit della vigilanza durante il giorno. In uno studio polisonnografico (PSG) con un periodo di run-in di 2 settimane (studio singolo-cieco con placebo), seguito da un periodo di trattamento di 3 settimane (doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli) ed un periodo di sospensione di 3 settimane, la latenza del sonno è risultata accorciata di 9 minuti rispetto a quanto osservato con placebo. Con Circadin non sono state osservate alterazioni nell'architettura del sonno e nessun effetto sulla durata del sonno REM (Rapid Eye Movement). Con Circadin 2 mg non si è verificata alcuna modifica nelle funzioni diurne.

In uno studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli ed un periodo di sospensione di 2 settimane con placebo, la percentuale di pazienti che hanno manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 47% nel gruppo trattato con Circadin contro il 27% nel gruppo trattato con placebo. Inoltre, la qualità del sonno e la vigilanza al mattino sono risultate significativamente migliorate con Circadin rispetto a placebo. Le variabili del sonno sono ritornate gradualmente ai valori iniziali, senza effetto rebound, e senza alcun aumento delle reazioni avverse o sintomi da sospensione.

In un secondo studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, seguito da un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, la percentuale di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 26% nel gruppo trattato con Circadin contro il 15% nel gruppo trattato con placebo. Circadin ha diminuito la latenza del sonno riferita dai pazienti di 24,3 minuti contro 12,9 minuti per i pazienti trattati con placebo. Inoltre la qualità del sonno, il numero di risvegli e lo stato di vigilanza al mattino riferiti dai pazienti sono migliorati significativamente con Circadin rispetto a

placebo. La qualità della vita è migliorata in misura significativa con Circadin 2 mg rispetto a quanto osservato con placebo. Un'altra sperimentazione clinica randomizzata (n=600) ha confrontato gli effetti di Circadin e placebo per un massimo di sei mesi. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 3. Lo studio ha dimostrato dei miglioramenti nella latenza del sonno, nella qualità del sonno e nello stato di vigilanza al mattino, senza alcun sintomo da sospensione né insonnia rebound. Lo studio ha dimostrato che i benefici osservati dopo 3 settimane venivano mantenuti fino a 3 mesi ma il set di analisi primaria a 6 mesi non è stato superato. A 3 mesi, il numero di pazienti responsivi nel gruppo trattato con Circadin era di circa 10% in più.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della melatonina assunta per via orale è completo negli adulti e può diminuire fino al 50% nei pazienti anziani. La cinetica della melatonina è lineare nel range 2-8 mg. La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. Vi è un significativo effetto di primo passaggio con un metabolismo di "primo passaggio" stimato nell'ordine del 85%. La T_{max} si raggiunge dopo 3 ore in stato di nutrizione. La velocità dell'assorbimento della melatonina e la C_{max} dopo la somministrazione orale di Circadin 2 mg sono influenzate dal cibo. La presenza di cibo ha ritardato l'assorbimento della melatonina con conseguente ritardo ($T_{max} = 3,0$ h vs. $T_{max} = 0,75$ h) e diminuzione della massima concentrazione plasmatica in stato di nutrizione ($C_{max} = 1020$ pg/ml vs. $C_{max} = 1176$ pg/ml).

Distribuzione

In vitro il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Circadin si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa₂-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

Biotrasformazione

Dati sperimentali suggeriscono che nel metabolismo della melatonina sono coinvolti gli isoenzimi CYP1A1, CYP1A2 e forse anche CYP2C19 del sistema del citocromo P450. Il metabolita principale è 6-sulfatossi melatonina (6-S-MT), che è inattiva. La biotrasformazione avviene nel fegato. L'eliminazione del metabolita si completa entro 12 ore dall'ingestione.

Eliminazione

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) è di 3,5-4 ore. L'eliminazione avviene per escrezione renale dei metaboliti.

L'89% viene eliminato sotto forma di coniugati glucuronidi e solfati di 6-idrossimelatonina ed il 2% come melatonina (principio attivo immodificato).

Sesso

È evidente un aumento della C_{max} di 3-4 volte per le donne rispetto agli uomini. È stata osservata anche una variabilità di 5 volte della C_{max} tra soggetti diversi dello stesso sesso. Tuttavia non è stata riscontrata alcuna differenza farmacodinamica tra uomini e donne nonostante le differenze nei livelli ematici.

Popolazioni speciali

Anziani

È noto che il metabolismo della melatonina diminuisce con l'avanzare dell'età. Con vari dosaggi sono stati segnalati livelli maggiori nell'AUC e nel C_{max} in pazienti più anziani rispetto ai più giovani, a conferma di un minore metabolismo della melatonina nei soggetti anziani. I livelli della C_{max} erano intorno a 500 pg/ml negli adulti (18-45 anni) rispetto a 1200 pg/ml negli anziani (55-69 anni); i livelli dell'AUC erano di circa 3000 pg*h/mL negli adulti contro 5000 pg*h/mL negli anziani.

Compromissione renale

I dati dell'azienda indicano che non si verifica accumulo di melatonina dopo somministrazioni ripetute. Tale osservazione è compatibile con la breve emivita della melatonina nell'uomo. I livelli riscontrati nel sangue dei pazienti alle ore 23:00 (2 ore dopo la somministrazione), dopo 1 e 3 settimane di somministrazione quotidiana, sono stati rispettivamente di $411,4 \pm 56,5$ e $432,00 \pm 83,2$ pg/ml e sono simili a quelli riscontrati in volontari sani dopo la somministrazione di una dose singola di Circadin 2 mg.

Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede principale del metabolismo della melatonina e di conseguenza l'insufficienza epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena. I livelli plasmatici di melatonina in pazienti con cirrosi sono risultati significativamente aumentati durante le ore diurne. I pazienti hanno presentato un'eliminazione totale di

6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. Lo studio sul potenziale cancerogeno condotto sui ratti non ha rilevato alcun effetto significativo per l'uomo. In studi di tossicità riproduttiva, la somministrazione orale di melatonina a femmine gravide di topo, ratto o coniglio non si è tradotta in alcun evento avverso sulla prole, misurato in termini di vitalità del feto, anomalie scheletriche o organiche, rapporto numerico dei sessi, peso alla nascita e successivo sviluppo fisico, funzionale e sessuale. Un lieve effetto sulla crescita post-natale e sulla vitalità è stato riscontrato soltanto in ratti trattati con dosaggi molto elevati, pari ad un dosaggio di circa 2000 mg/die nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio metacrilato copolimero tipo B; Calcio idrogenofosfato biidrato; Lattosio monoidrato; Silice colloidale anidra; Talco; Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister strip di PVC/PVDC opaco con retro in foglio di alluminio. La confezione consiste in un blister strip contenente 7, 20 o 21 compresse, oppure in due blister strip contenenti 15 compresse ciascuno (30 compresse). I blister sono confezionati in astucci di cartone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited - One Forbury Square - The Forbury Reading - Berkshire RG1 3EB - Regno Unito - e-mail: neurim@neurim.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/392/001; EU/1/07/392/002; EU/1/07/392/003; EU/1/07/392/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Luglio 2015

Classe C - RR - Prezzo al pubblico: € 21,00.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg

Il Buongiorno si vede...
...da una BuonaNotte!

Il PRIMO
e UNICO
farmaco
a base di
melatonina



Indicazioni:¹

monoterapia per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.

Farmaco di fascia C RR - prezzo al pubblico 21,00 €

¹ Riassunto caratteristiche del prodotto.



www.fidiapharma.com