

Divulgação Científica**1. Alterações do sono provocadas pela dor neuropática em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (AIDS)**

O sono é um mecanismo fisiológico necessário para o homem, assim como a hidratação e a alimentação, sendo que sua ausência está relacionada com a depressão, ansiedade e uma série de distúrbios. Dentre os fatores que o influenciam está o fato de sentir dor, esta altera diretamente na qualidade do sono resultando muitas vezes em uma noite mal dormida a qual poderia ser resolvida com um tratamento específico.

Nos portadores de HIV são frequentes diversas manifestações neurológicas durante a vida, sendo uma dessas a dor neuropática. O motivo do seu surgimento nesses pacientes pode ser pela própria alteração somatossensorial que o vírus provoca nos neurônios ou as relações dos efeitos adversos dos fármacos que são utilizados no tratamento do vírus.

Não ficou evidente se os indivíduos do estudo já estavam com tratamento focado na dor e na sua intensidade, entretanto, foi demonstrado que alguns portadores do HIV já tiveram dor que influenciava na qualidade do sono. Isso, possivelmente, demonstra a realidade vivida na clínica, pois são poucos os lugares que realizam diagnóstico focado na dor bem como sua influência no sono. Em razão ao exposto, os pacientes com sensações dolorosas que provocavam insônia buscaram formas de alcançar o descanso noturno.

A conclusão é que o paciente soro positivo com dor neuropática e baixa qualidade do sono recorre ao maior uso de fármacos para dormir. Quadro esse que poderia ser mudado com tratamento efetivo da própria dor.

Referência: Aguiar Glória Pinto Soares de, Dussán-Sarria Jairo Alberto, Souza Andressa de. Sleep alterations in patients with the human immunodeficiency virus and chronic pain. BrJP [Internet]. 2019 June [cited 2019 Nov 26] ; 2(2): 123-131.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB.

Alerta submetido em 08/10/2019 e aceito em 08/10/2019.

2. Formação dos acadêmicos de enfermagem e a avaliação da dor

A dor é uma experiência subjetiva de complexa avaliação e gerenciamento. Por isso, faz-se necessário que o enfermeiro tenha conhecimento da fisiologia, avaliação, tratamento e repercussão no paciente. A dificuldade da equipe de enfermagem em avaliar a dor faz surgir a necessidade de avaliar os fatores

relacionados, podendo ser um deles a limitação de conhecimento durante a formação.

Um estudo, desenvolvido em uma instituição privada de ensino superior de Aracaju/SE, analisou o conhecimento dos acadêmicos de enfermagem sobre a avaliação da dor. Participaram do estudo 169 formandos. Como resultado, ficou comprovado que: conhecem alguma escala de avaliação de dor, mas maioria conhece apenas uma; utilizam artigos científicos para buscar conhecimento sobre métodos de avaliação da dor; a média de acertos de um questionário, para avaliação do conhecimento, foi de pouco mais da metade do total das questões; ter formação técnica ou trabalhar na área de enfermagem não interferiu no nível de conhecimento; por outro lado aqueles que afirmaram já ter utilizado alguma escala para avaliação da dor apresentaram diferenças significativas na média de acertos.

Os formandos de enfermagem podem ter dificuldades em escolher a escala mais adequada para cada idade, e boa parte dos futuros profissionais possuem deficiências no conhecimento básico da etapa fundamental para o manuseio da dor. O estudo sugere que a prática assistencial no contexto da graduação promove uma aquisição significativa de conhecimento, sendo essa uma importante ferramenta para contornar o déficit de conhecimento teórico que pode resultar em prejuízo assistencial.

Referência: Santos AF, Machado RR, Ribeiro CJN, Mendes NJM, Ribeiro MCO, Menezes MG. Nursing students' knowledge about pain assessment. BrJP. 2018; 1(4): 325-330.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB.

Alerta submetido em 08/10/2019 e aceito em 08/10/2019.

3. Tratamentos multidisciplinares na dor crônica

Influência da emoção na dor? Observou-se que a reabilitação da dor crônica pode ser dificultada por possíveis problemas emocionais dos pacientes, e que o estresse emocional, dentre outros fatores de risco cognitivo-comportamentais são fatores bastante significativos para um pior funcionamento físico a longo prazo, mesmo estes sendo submetidos a tratamentos de ponta. Uma pesquisa foi realizada de forma aleatória com 115 pessoas com dor musculoesquelética crônica, dificuldades para realizar os afazeres do dia a dia por conta da dor e problemas emocionais, visando estudar a resposta um método que mescla a terapia de comportamento dialética com terapia de inteligência emocional. Os resultados mostraram melhorias clínicas significativas em um período de nove meses de tratamento, mas não foram tão relevantes e eficientes no pós-tratamento e em longo prazo. Os resultados sugerem que novos tratamentos podem ser implantados e aprimorados para melhorar, não necessariamente a dor em si, mas o impacto negativo que ela traz em seu estilo de vida.

Referência: Boersmaa K; S. Martin; Hesser H; Flinka, Ida K; Gerdle B; Steven J. Linton. Efficacy of a transdiagnostic emotion-focused exposure treatment for chronic pain patients with comorbid anxiety and depression: a randomized controlled trial. PAIN, 2019.

Alerta submetido em 08/10/2019 e aceito em 08/10/2019.

4. Relação entre dor e a síndrome de Parkinson

A dor é um componente importante e frequente em muitos distúrbios neurológicos, dentre eles a doença de Parkinson, uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, na qual há comprometimento da produção do neurotransmissor dopamina, em especial na via nigroestriatal. Embora esta doença apresente sintomas motores classicamente conhecidos (bradicinesia, tremor em repouso, rigidez e instabilidade postural), ela também possui sintomas não motores importantes, como demência, depressão, distúrbios do sono, disfunção autonômica e sintomas sensoriais. Entretanto, a fisiopatologia da dor nesses pacientes permanece indefinida.

A dor parkinsoniana central é um dos cinco subtipos de dor na doença de Parkinson identificados por Ford, 2010 e supõe-se que seja o único subtipo de dor que é uma consequência direta da própria doença, resultante de processamento de informações dolorosas anormais, e não o resultado de distonia e rigidez (distúrbios na função motora). Sendo assim, essa dor parkinsoniana central não está relacionada a uma lesão no sistema nervoso periférico e não atende aos critérios atuais para dor neuropática central. Contudo, a associação entre dor parkinsoniana central e sintomas motores ainda é amplamente desconhecida e a relação entre percepção da dor parkinsoniana central e tratamento para doença de Parkinson ainda é motivo de discussão.

Um estudo transversal com pacientes da *Movement Disorders Clinic* do Centro Hospitalar do Porto (em Portugal) diagnosticados com doença de Parkinson demonstrou que dos 292 pacientes com essa doença, 73% apresentavam dor. Além disso, 63% dos pacientes relataram dor diária e a maioria (83%) a classificou como moderada ou intensa. Estes dados confirmam que a dor é um sintoma perturbador em pacientes com doença de Parkinson. Ademais, a presença de dor foi relacionada a sintomas motores mais graves, presença de flutuações motoras e maior duração do estado off (período em que o paciente não está sob o efeito dos medicamentos). Esses achados confirmam relatos anteriores de associações significativas entre dor e manifestações motoras mais graves da doença de Parkinson.

Esse mesmo estudo revelou que os pacientes com dor parkinsoniana central são mais jovens e apresentam um início precoce da mesma, mas apresentavam sintomas não motores mais graves do que os pacientes com dor parkinsoniana não central. Além disso, pacientes com dor parkinsoniana central apresentaram mais sintomas não motores resistentes à levodopa (medicamento considerado o padrão-ouro no tratamento da doença de Parkinson) do que pacientes com dor

parkinsoniana não central, apesar de apresentarem sintomas motores semelhantes ou até menos graves.

Todavia quase todos os pacientes com dor parkinsoniana central (97%) relataram alívio da dor com terapia dopaminérgica, enquanto apenas 37% dos pacientes com dor parkinsoniana não central experimentaram melhora com a medicação antiparkinsoniana. Esses resultados corroboram com a noção de que a detecção sensorial anormal em pacientes com doença de Parkinson também pode ser melhorada com terapia dopaminérgica, especialmente em pacientes com dor parkinsoniana central, sugerindo o envolvimento do sistema dopaminérgico na nocicepção central nestes pacientes. Estes dados apontam para a possibilidade de uma redução da inibição da dor descendente na doença de Parkinson. Esse conjunto de associações sugere a necessidade de uma abordagem integrada dos sintomas motores e não motores no atendimento clínico de pacientes com doença de Parkinson com dor parkinsoniana central.

Referência: Vila-Chã N, Cavaco S, Mendes A, Gonçalves A, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Azevedo LF, Castro-Lopes J. Unveiling the relationship between central parkinsonian pain and motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Pain*. 2019; 23(8):1475-1485.

Alerta submetido em 04/11/2019 e aceito em 04/11/2019.

5. Regiões cerebrais envolvidas na redução da dor ao segurar a mão do parceiro(a)

Dor, por definição, não é apenas a sensação física referente ao dano, mas também a experiência emocional associada a ela (IASP). Nesse sentido, há inúmeros artigos científicos mostrando a efetividade de situações como ouvir música ou até mesmo falar palavrão, na redução da dor. O DOL também já trouxe um trabalho que mostra que mulheres que mordem a mão dos companheiros (as) durante o parto, sentem menos dor! Uma das situações mais concretas nesse sentido é o toque: segurar a mão, estar perto. Embora seja claro o quanto esse suporte é capaz de reduzir a dor, pouco sabemos sobre as vias e estruturas neurais envolvidas nessa resposta.

Um estudo recentemente publicado na revista *Pain*, avaliou 30 mulheres, submetidas a um estímulo térmico doloroso, enquanto seguravam a mão do seu parceiro (a) ou um dispositivo inerte.

O toque do parceiro foi capaz de atenuar a sensação dolorosa induzida por uma placa quente, reduzindo a atividade cerebral no que os autores chamaram de Assinatura Neurológica da Dor (avaliada por ressonância magnética). As estruturas em que foi observada uma redução da atividade abrangem:

- regiões alvo de aferentes nociceptivos primários: ínsula posterior e córtex cingulado anterior
- regiões associadas ao valor afetivo: córtex orbitofrontal
- regiões associadas a significado: córtex pré-frontal ventromedial

- regiões associadas ao estresse e comportamento defensivo: córtex pré frontal ventromedial e dorsomedial, córtex cingulado anterior rostral, amígdala / hipocampo, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal.

Mais interessante! Os autores mostram que a redução da atividade cerebral dessas regiões estava diretamente ligada à qualidade do relacionamento do casal! Quanto melhor alegavam estar o relacionamento, maior a analgesia!

O toque, a atenção, a presença e o cuidado do parceiro (a) certamente afetam os processos cerebrais centrais que contribuem para a dor e o sofrimento afetivo. Nesse sentido, é fundamental que as equipes de saúde pensem nesse aspecto como parte indispensável do cuidado ao paciente, de forma a melhorar a experiência em procedimentos dolorosos e facilitar o trabalho da equipe.

Referência: López-Solà, Geuter S, Koban L, Coan JA, Wager TD. Brain mechanisms of social touch-induced analgesia in females. *Pain*. 2019; 160(9):2072-2085.

Alerta submetido em 24/10/2019 e aceito em 24/10/2019.

Ciência e Tecnologia

6. O reparo de fraturas requer a sinalização TrkA por fibras sensitivas esqueléticas

O tecido ósseo é ricamente inervado por fibras sensitivas que expressam o receptor de tropomiosina quinase A (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) responsivo ao fator de crescimento do nervo (nerve growth factor, NGF), que são necessários para a expansão de progenitores osteocondrais durante o desenvolvimento esquelético em mamíferos. Diante dessa informação, o grupo liderado pelo Professor Aaron James na Universidade John Hopkins (EUA), caracterizaram a reinervação do tecido ósseo após fratura ulnar por estresse e averiguaram o impacto da perda da sinalização mediada por fibras sensitivas TrkA positivas nesse processo. Os pesquisadores demonstraram por análises histológicas sequenciais de animais repórteres submetidas à fratura um aumento da expressão de NGF na linhagem progenitora estromal no perióstio e em macrófagos associados à fratura óssea. Observou-se ainda arborização dendrítica de fibras sensitivas positivas para TrkA e CGRP dentro de domínios celulares enriquecidos de NGF no perióstio durante vascularização, ossificação e mineralização. Inibição temporal da atividade de TrkA pela administração de 1NMPP1 reduziu o número de fibras sensoriais, aboliu revascularização e atrasou a ossificação do calo ósseo em fraturas ulnares. Deficiências semelhantes em crescimento nervoso e reparo ósseo em um modelo experimental de neuropatia periférica induzida por paclitaxel também foram observadas. Em suma, os pesquisadores demonstraram que a sinalização mediada por fibras sensitivas TrkA positivas no reparo de fraturas por estresse e a implicação de nervos sensoriais esqueléticos como um mediador desse processo de reparo.

Referência: Li Z, Meyers CA, Chang L, Lee S, Li Z, Tomlinson R, Hoke A, Clemens TL, James AW. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves. J Clin Invest. 2019 pii: 128428

Alerta submetido em 18/11/2019 e aceito em 18/11/2019.

7. Um circuito neuronal para sintomas depressivos dependentes da dor crônica

A dor crônica associada a sintomas depressivos é frequente, tornando o tratamento um grande desafio. Particularmente, os sintomas depressivos podem levar a uma maior duração e intensidade da dor, alternando ciclos de dor intensa e depressão. Neste sentido, a disfunção do sistema serotoninérgico está implicada na dor e nos sintomas depressivos, entretanto a relação da dor crônica e a depressão ainda não está bem esclarecida. Portanto, sabendo que a amígdala central (CeA) participa de processos nociceptivos e de alterações de humor como ansiedade e medo, o objetivo do estudo foi determinar se existe um circuito neuronal nos sintomas depressivos associado à dor crônica. Para isto, foram utilizadas técnicas de optogenética, rastreamento viral, eletrofisiologia e métodos quimiogénéticos.

Primeiramente foi determinado que existe uma via funcional inibitória desde o núcleo dorsal da rafe (DRN) para a CeA via receptores 5-TH1A em camundongos. Consequentemente foi observado que essa via está ativa em modelos de dor crônica como o de lesão do nervo espinhal (SNI), mas não em modelos de depressão não associados à dor crônica como o teste de estresse por retenção crônica ou estresse por derrota social repetida. Posteriormente, foi observado que existe uma via de saída glutamatérgica da CeA para a habenula lateral (LHb), estrutura que tem eferências para áreas centrais implicadas na liberação de neuromoduladores como serotonina, dopamina e norepinefrina. Finalmente, foi demonstrado por imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) que existe uma diminuição da conectividade funcional entre o DRN e a amígdala centromedial em pacientes com sintomas depressivos associados à dor crônica. Esses achados levantam a possibilidade de desenvolver tratamentos que envolvam o uso de drogas de ação dupla ou abordagens não medicamentosas, como estimulação cerebral profunda ou estimulação magnética transcraniana para atingir as vias convergentes em pacientes que apresentam sintomas depressivos como comorbidade da dor crônica.

Referência: Zhou W, Jin Y, Meng Q, Zhu X, Bai T, Tian Y, Mao Y, Wang L, Xie W, Zhong H, Zhang N, Luo MH, Tao W, Wang H, Li J, Li J, Qiu BS, Zhou JN, Li X, Xu H, Wang K, Zhang X, Liu Y, Richter-Levin G, Xu L, Zhang Z. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. Nat Neurosci. 2019; 22(10):1649-1658.

Alerta submetido em 05/11/2019 e aceito em 05/11/2019.

8. Mecanismos envolvidos na liberação de IL1B na gota

A artrite gotosa é a principal artrite de caráter inflamatório em homens acima dos 40 anos de idade e mulheres na menopausa. Tem grande relação com níveis aumentados de ácido úrico, pois, este pode se acumular e cristalizar nas articulações dando início a um ataque agudo de gota. Em 1683, Thomas Sydenham, um médico inglês que, baseado em seu próprio sofrimento de 34 anos de gotoso, descreveu a dor experimentada durante o ataque agudo:

“O paciente vai para a cama e dorme serenamente até que, pelas duas de manhã, é acordado por uma dor que normalmente é no dedo grande do pé, mas as vezes atinge ainda o calcanhar, o tornozelo e a panturrilha. A dor lembra ao deslocamento de um osso e é subitamente sucedida por relaxamento, tremores e febre [...] A dor, que é suave no início, aumenta e se torna mais violenta a cada hora [...] É uma dor de tão grande requinte que você não suporta o peso das roupas nem mesmo o andar de outra pessoa no mesmo cômodo [...] (SYDENHAM apud NUKI, 2006, tradução nossa).”

Assim, o ataque agudo de gota é descrito como uma sensação inesperada e intensa de dor, que pode durar de algumas horas a dias, e os analgésicos atualmente disponíveis são ineficientes ou levam ao desenvolvimento de efeitos adversos consideráveis ao longo do tempo.

Novas terapias buscando o bloqueio da interleucina 1 β (IL1 β) tem sido empregadas na clinica, mas ainda com muitas ressalvas devido aos efeitos adversos que estas terapias também podem causar e, aos poucos dados ainda disponíveis sobre sua eficácia.

Neste sentido, este estudo trouxe avanços interessantes ao demonstrar que a liberação de IL1 β depende de uma via de sinalização envolvendo os receptores do tipo Toll 4 expressos por células fagocíticas, que podem ser os macrófagos presentes na articulação, com subsequente ativação da proteína SYK e da oxido nítrico sintase induzível (iNOS). Assim, ocorre a liberação de óxido nítrico por estas células, que é capaz de ativar receptores de potencial transitório do tipo vaniloide (TRPV1), que já foram demonstrados anteriormente como importantes para a dor e inflamação na artrite gotosa. Aqui, demonstrou-se que a liberação de IL1 β ocorre após a ativação dos receptores TRPV1, finalizando a via de sinalização.

O estudo ainda sugere que os receptores Toll 4 possam ser um link entre a hiperuricemia e o desenvolvimento da gota. Ainda, reforçam que a utilização dos medicamentos Anakinra e Canakinumab, que modulam a liberação de IL1 β , parece ser uma boa estratégia para o tratamento da gota. E, por fim, sugerem que terapias que modulem ainda estas vias aqui descritas, em associação com as medicações já em uso Anakinra e Canakinumab, possam representar terapias mais efetivas e seguras para o tratamento do ataque agudo de gota.

Referência: Monosodium urate crystal interleukin-1 β release is dependent on Toll-like receptor 4 and transient receptor potential V1 activation. Rossato MF, Hoffmeister C, Trevisan G, Bezerra F, Cunha TM, Ferreira J, Silva CR. Rheumatology (Oxford). 2019. pii: kez259.

Alerta submetido em 06/11/2019 e aceito em 07/11/2019.

9. O canabidiol e a transmissão serotoninérgica

O canabidiol (CBD) é um dos princípios ativos da Cannabis sativa, nome científico da maconha, e tem um potencial terapêutico, podendo ser usado como medicamento para diversas doenças, incluindo epilepsia, dor crônica e ansiedade. É uma substância que pode agir no sistema canabinoide endógeno no cérebro, mas não tem propriedades aditivas e não causa efeitos euforizantes, pois não ativa receptores canabinoides CB1, efeitos característicos do principal componente psicoativo da maconha, o THC. O CBD interage com alguns tipos de receptores que não são do sistema canabinoide endógeno, sendo até mesmo capaz de ativar receptores de serotonina 5-HT1A. A serotonina é um neurotransmissor que atua regulando o humor, sono, apetite, ritmo cardíaco e temperatura corporal e estudos mostram que ela está envolvida na dor, depressão e ansiedade. Ainda, o CBD ativa receptores vaniloides do tipo TRPV1, envolvidos também em respostas de dor, ansiedade e depressão.

O objetivo deste estudo é determinar se a administração aguda de CBD modula a atividade dos neurônios serotoninérgicos em uma região específica do cérebro importante para sua neurotransmissão (núcleo dorsal da Rafe-NDR) em animais controle e por meio de quais tipos de receptores. Além disso, examinar o efeito do tratamento repetido com baixas doses de CBD na alodinia mecânica (sensação de dor quando o estímulo não é doloroso), comportamentos semelhantes à ansiedade e a atividade neuronal de serotonina em um modelo de lesão neuropática em ratos.

Foi observado que com administração aguda de CBD houve diminuição da atividade dos neurônios serotoninérgicos do NDR por ativação de receptores 5-HT1A e TRPV1, enquanto o tratamento repetido com CBD aumentou essa atividade através da dessensibilização dos receptores de serotonina. O tratamento repetido também foi capaz de diminuir a alodinia mecânica, reverter o comportamento semelhante à ansiedade e melhorar a atividade neuronal da serotonina nos animais expostos à lesão do nervo, mas através de mecanismos diferentes.

Esses resultados são clinicamente relevantes, uma vez que o CBD é conhecido por exibir poucos efeitos colaterais e apoia o início de ensaios clínicos para testar a eficácia de compostos baseados no CBD no tratamento da dor neuropática e transtornos do humor em comorbidade.

Referência:

- De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, Aboud M, Maione S, Comai S, Gobbi G. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. 2019; 160(1):136-150;
- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60:355-66;

- Elsaid S, Kloiber S, Le Foll B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;167:25-75.

Alerta submetido em 04/11/2019 e aceito em 04/11/2019.

10. Sistema endocanabinoide é envolvido na depressão, recompensa e controle da dor

Dentre os distúrbios neurológicos e psiquiátricos que mais afetam a sociedade em geral, a dor e a depressão são os que mais prevalecem. Estas condições coexistem em quase 80% dos pacientes e comprometem a saúde e a qualidade de vida. Já foi observado que pacientes que sofrem de algum tipo de dor inflamatória ou neuropática são quase cinco vezes mais propensos a desenvolver depressão ou transtorno de ansiedade comparado com a população em geral. No entanto, a maioria dos pacientes que sofre dessa comorbidade não responde aos tratamentos farmacológicos que tratam da dor ou depressão individualmente, tornando esse distúrbio um fardo ainda maior para os pacientes.

Há indícios de que, antigamente, essa comorbidade entre depressão e dor era tratada com o uso de extratos da planta Cannabis sativa, mais conhecida como marijuana. Porém, o uso da marijuana para combater a dor tornou-se um tópico controverso, devido à possível dependência, abuso de drogas e questões regulatórias. Apesar do uso dessa planta ser milenar, a ação biológica de seu principal componente psicoativo, o $\Delta 9$ -tetra-hidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC), só foi identificada recentemente. A identificação da primeira substância endógena tipo-canabinoide, a anandamida, no cérebro de porco reiterou a importância dos receptores canabinoides e de seus ligantes endógenos no controle de uma ampla variedade de atividades biológicas.

Além do $\Delta 9$ -THC, quase 80 outros fitocanabinoides são encontrados nos extratos de Cannabis com estruturas semelhantes à do THC. Porém, o THC é o mais estudado e demonstrou ativar os receptores canabinoides tipo 1 e 2 (CB1 e CB2) e afetar muitos processos fisiopatológicos, incluindo a nocicepção.

No entanto, devido aos seus efeitos indesejados no sistema nervoso central, mediados por CB1, sua utilidade clínica é limitada.

Estudos subsequentes revelaram que outro fitocanabinoide, o canabidiol, com afinidade muito baixa pelos receptores CB1 e CB2, exerce efeitos farmacológicos positivos, como propriedade ansiolítica, antiepilética, antibacteriana, anti-inflamatória, anticâncer e também antidiabética, sem induzir efeitos psicotomiméticos como o THC.

Estudos clínicos mostraram sinalização endocanabinoide alterada em pacientes com dor crônica, bem como em pacientes psiquiátricos. Verificou-se que certos polimorfismos genéticos nos receptores CB1 e CB2 estão associados à depressão maior e ao transtorno bipolar, e foi observado que pacientes com depressão que possuem um polimorfismo de um único nucleotídeo no receptor CB1 frequentemente apresentam resistência ao tratamento. Embora poucos estudos

clínicos tenham abordado diretamente a importância dos endocanabinoides nas interações dor-depressão, foi relatada melhora na dor muscular e nos nervos pela ingestão de Cannabis em pacientes com HIV, que exibiram sintomas melhorados de depressão e ansiedade. Foi demonstrado também que as reduções na dor mediadas por $\Delta 9$ -THC estão associadas à atividade aumentada da amígdala e conectividade funcional reduzida entre a amígdala e o córtex somatossensorial. Assim, a amígdala provavelmente forma o circuito neural comum e o elo entre resposta emocional e a dor. Estes e outros estudos indicam que depressão/ansiedade e dor, quando presentes juntos em uma variedade de pacientes, respondem a canabinoides administrados exogenamente. Embora vários agentes canabinoides sintéticos estejam em desenvolvimento para tratar dor e depressão, o mecanismo subjacente ainda precisa ser elucidado para saber se envolvem as mesmas vias ou vias distintas nestas condições.

Referência: Wen Juan Huang, Wei Wei Chen, Xia Zhang. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control. *Mol Med Rep.* 2016; 14(4):2899-903.

Alerta submetido em 04/11/2019 e aceito em 04/11/2019.