



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

LARA MARIA PEIXOTO GOMES

**EFICÁCIA DA CANNABIS PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DA
FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2023

Lara Maria Peixoto Gomes

**EFICÁCIA DA CANNABIS PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DA
FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Marlene Barreto Santos
Miranda

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por me inspirar na escolha deste tema, com sua força e determinação na busca pela melhora da sua qualidade de vida.

Ao meu pai, por constituir a base que eu precisava para alcançar meus objetivos.

Ao meu namorado, por me apoiar, incentivar e trazer paz ao longo de toda esta trajetória.

Ademais, agradeço a todos os profissionais e colegas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	5
2. OBJETIVO:	7
3. REVISÃO DE LITERATURA:	8
3.1 Definição de fibromialgia	8
3.2 Diagnóstico de fibromialgia	8
3.3 Fisiopatologia de fibromialgia	9
3.4 Tratamento de fibromialgia.....	9
3.5 História da cannabis	10
3.6 Cannabis e o sistema endocanabinoide	11
3.7 Mecanismo de ação da cannabis.....	12
3.8 A cannabis na atualidade	13
4. METODOLOGIA:	15
4.1 Desenho do estudo	15
4.2 Estratégia de busca	15
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	15
4.4 Identificação e seleção dos estudos.....	15
4.5 Extração de dados	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1 Identificação e seleção dos estudos.....	17
5.2 Características gerais dos estudos selecionados.....	17
5.3 Cannabis e a dor	19
5.4 Cannabis e o sono.....	20
5.5 Efeitos adversos da cannabis.....	20
5.6 Cannabis e a qualidade de vida	21
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS:	23
ANEXOS:	24

1. INTRODUÇÃO:

Fibromialgia (FM) é a causa mais comum de dor crônica musculoesquelética generalizada, com uma prevalência mundial de 2,7%, ocorrendo majoritariamente em mulheres entre 20 e 55 anos (DON L GOLDENBERG, 2022a). Ademais, esta patologia também pode ser encontrada em crianças, adultos e idosos, tanto homens quanto mulheres, ocorrendo, porém, em três vezes mais mulheres do que homens, aumentando sua incidência com a idade (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Contudo, o que torna estes números ainda mais significativos, é o fato de que os pacientes com FM sofrem uma redução na sua qualidade de vida, fazendo com que realizem quase duas vezes mais consultas por ano, e gastem três vezes mais com os cuidados com a saúde do que o restante da população (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Sendo esta situação um grande desafio, visto que, por tratar-se de uma doença incapacitante, muitos pacientes acabam abandonando seus empregos, como foi mostrado em um estudo da *Internal Medicine Journal*, no qual 24,3% dos pacientes pararam de trabalhar após 5 anos do seu diagnóstico de FM (BENVENUTO et al., 2016).

Como forma de tratamento para esta doença, é muito importante uma atuação multiprofissional, destacando-se para a prática de atividade física e a realização de terapia, tentando compreender o adoecimento e controlar os sintomas; sendo que, quase 100% dos pacientes necessitam também de um tratamento farmacológico (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Sendo assim, destaca-se o uso dos anticonvulsivantes e antidepressivos na farmacoterapia, contudo, estudos demonstram que a taxa de redução da dor proporcionada por estes medicamentos é baixa, não chegando a alcançar o valor mínimo de 50% para que seja notada uma melhora na qualidade de vida destes pacientes (SARZI-PUTTINI et al., 2020)(WIFFEN et al., 2013). Ademais, em decorrência dos frequentes e intensos efeitos adversos, destacando-se náusea, cefaleia, constipação, sonolência, disfunções sexuais, boca seca e ganho de peso; os pacientes muitas vezes acabam por abandonar o tratamento farmacológico, tendo que conviver, com os sintomas debilitantes da fibromialgia (HÄUSER et al., 2012).

Neste contexto, a cannabis surge como uma possibilidade farmacológica, uma vez que, em uma revisão feita pela National Academies of Science (NAS), comprovou-se que ela possui eficácia no tratamento de dores crônicas em adultos (WIESE; WILSON-POE, 2018). Sendo assim, já tem sido utilizada para o controle da dor em substituição e associação aos analgésicos opioides, reduzindo a dependência a estes medicamentos,

destacando-se a morfina, que chegou a causar 33 mil mortes por overdose em 2015 só nos Estados Unidos (WIESE; WILSON-POE, 2018). Afinal, a cannabis é a uma substância exógena capaz de interagir com o sistema endocanabinoide, cujos receptores estão distribuídos por todo o nosso corpo, tendo como principais funções a modulação algica e inflamatória, surgindo como uma estratégia para o controle da dor, tornando-se uma esperança para patologias de difícil remissão de sintomas (DUME; LAMMERS, 2020). Em decorrência disso, iniciaram-se as investigações para constatar os benefícios desta substância para a FM, visando a remissão da dor crônica generalizada sem a concomitância de efeitos adversos tão intensos, diferente das terapias farmacológicas atuais, além da melhora da qualidade de vida dessas pessoas, tornando-as capazes de exercer suas atividades diárias (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Dessa forma, o presente estudo visa conhecer o que existe de mais novo na literatura a respeito do uso da cannabis para o tratamento da FM.

2. OBJETIVO:

Avaliar a eficácia do uso da cannabis para a redução dos sintomas da fibromialgia.

3. REVISÃO DE LITERATURA:

3.1 Definição de fibromialgia

A FM tem como características a dor crônica difusa, a fadiga física e/ou mental e distúrbios do sono, sendo essa a tríade de sintomas cardiais que caracterizam um paciente com fibromialgia (SARZI-PUTTINI et al., 2020). A dor crônica ocorre a nível muscular, presente em, no mínimo, seis locais do corpo, sendo comumente relatada pelos pacientes como se “seu corpo estivesse todo machucado” ou como “sensação de gripe”, e em alguns pacientes ainda é associada a dores articulares (DON L GOLDENBERG, 2022a). Por vez, buscar caracterizar o tipo, a localização e severidade da dor, torna-se uma tarefa complexa, pois estes serão modulados por alguns fatores, sendo os mais importantes a prática de atividade física, presença de comorbidades como a obesidade, variação de temperatura e o estresse físico e mental do paciente (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Já os distúrbios do sono se apresentam como uma dificuldade de adormecer, cursando com um sono leve e um despertar precoce, com dificuldade em voltar a adormecer (DON L GOLDENBERG, 2022a). Além disso, por mais que os pacientes relatem dormir entre 8 e 10 horas durante a noite, acordam com uma sensação de cansaço. Este quadro associado às dores, acaba configurando uma fadiga mental e/ou física, impossibilitando o paciente de exercer atividades básicas do dia a dia, prejudicando a sua qualidade de vida (DON L GOLDENBERG, 2022a).

Ainda assim, existem alguns outros sintomas muito prevalentes nestes pacientes, como sintomas psiquiátricos, importante sofrimento mental, disfunções cognitivas, distúrbios autonômicos, síndromes dolorosas regionais, enxaqueca, rigidez e hipersensibilidade a estímulos externos (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Contudo, o único achado físico nestes pacientes é a hipersensibilidade, sinal este muito inespecífico, não apresentando achados em exames laboratoriais e de imagem, dificultando, assim, o diagnóstico (DON L GOLDENBERG, 2022a).

3.2 Diagnóstico de fibromialgia

Diante disso, torna-se extremamente importante conhecer a história clínica do paciente, para que seja possível fazer diagnósticos diferenciais, uma vez que a fibromialgia tem um quadro clínico amplo e inespecífico, sendo comumente confundido com algumas patologias, como síndrome do intestino irritável, enxaqueca, artrite, patologias do sono, depressão, apneia do sono, síndrome das pernas inquietas, entre outras (DON L GOLDENBERG, 2022a).

Sendo assim, seu diagnóstico é feito de acordo com os critérios do National Health Service – 2019, que incluem apresentação de dor intensa em 3 a 6 áreas diferentes do corpo, ou dor mais leve em 7 ou mais áreas diferentes, com permanência dos sintomas em um nível semelhante, por pelo menos 3 meses, descartando outras causas para estes sintomas (DON L GOLDENBERG, 2022a).

3.3 Fisiopatologia de fibromialgia

Como forma de aprimorar o raciocínio diagnóstico, devemos conhecer os fatores de risco para o desenvolvimento da FM, que são a predisposição genética, experiências pessoais, fatores cognitivo-emocionais, suas habilidades biopsicológicas e relacionamento corporeamente, ou seja, o desenvolvimento e agravamento da doença é determinado pelas vivências de cada indivíduo, e na influência destas nos seus processos cognitivos, emocionais e físicos, baseado na sua forma idiossincrática de interpretar e lidar com estas situações. (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Porém, a sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida, apesar de que, já sabemos que trata-se de uma doença multifatorial, e em decorrência disso, seu modelo de tratamento atual também ocorre de forma multidisciplinar, estando sustentada em quatro pilares: a educação em saúde, prática de atividade física e reeducação alimentar, psicoterapia e o tratamento farmacológico, além da possível complementação com práticas integrativas e complementares, como a yoga e a hipnose (SARZI-PUTTINI et al., 2020).

3.4 Tratamento de fibromialgia

Uma vez feito o diagnóstico, o tratamento inicial consiste na psicoeducação sobre a existência da doença e a explicação de que não é se trata de uma doença progressiva e que não causa lesão tecidual, ressaltando que a participação da pessoa no tratamento será de extrema importância (SARZI-PUTTINI et al., 2020)(DON L GOLDENBERG, 2022b). Além da associação à prática de atividade física, incluindo atividade aeróbica, ganho de massa e perda de peso; e a monoterapia farmacológica, de escolha a depender dos sintomas principais, do desejo e da disponibilidade do paciente (SARZI-PUTTINI et al., 2020)(DON L GOLDENBERG, 2022b). Porém, em quase 100% dos casos, estas condutas não são suficientes para o manejo da doença, sendo necessário iniciar o tratamento farmacológico com combinação de drogas baseado na experiência clínica dos profissionais, visto que ainda existem poucos estudos sobre os benefícios e os efeitos adversos dessas combinações (DON L GOLDENBERG, 2022b).

A farmacoterapia deve visar a analgesia de forma mecanicista, destacando-se os anticonvulsivantes e antidepressivos, mas também podem ser utilizados relaxantes musculares e analgésicos (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Dentre as drogas anticonvulsivantes, as que possuem respaldo científico para o tratamento de dor neuropática são a pregabalina e a gabapentina. Contudo, estes medicamentos, ainda assim, não demonstraram eficazes na remissão da dor, além de serem contraindicados na gravidez, por estarem associadas ao risco de anomalias físicas nos bebês, e também são pouco indicados para idosos, uma vez que, déficits motores e cognitivos são os efeitos adversos mais comuns durante o uso dessa classe de medicamentos (WIFFEN et al., 2013). Já na classe dos antidepressivos, temos em destaque a amitriptilina, duloxetina e milnaciprano, sendo que a escolha entre elas vai variar de acordo com os sintomas apresentados e a sua intensidade, além da acessibilidade do paciente (HÄUSER et al., 2012). Entretanto, um pequeno número de pacientes se beneficia do tratamento com antidepressivos, visto que o alívio dos sintomas proporcionado pela droga, muitas vezes, não supera os efeitos adversos, sendo os mais comuns cefaleia, tontura, sonolência, ganho de peso, náusea, constipação, disfunção sexual e boca seca, o que faz com que ocorra o abandono desta terapia medicamentosa (HÄUSER et al., 2012). Sendo assim, ao necessitar de múltiplos fármacos, os pacientes portadores de FM terão que lidar, não apenas, com os seus sintomas, já muito severos e debilitantes, mas também com as complicações advindas dos efeitos não desejados dos medicamentos disponíveis no mercado (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Dessa forma, a cannabis surge como uma possibilidade terapêutica para estes pacientes, uma vez que, em 2018 teve seu uso indicado para dor crônica em adultos, se mostrando eficaz, de acordo com uma revisão feita pela NAS (WIESE; WILSON-POE, 2018).

3.5 História da cannabis

A planta possui seus primeiros registros perto das montanhas flamejantes da China, se espalhando pelo mundo através dos nômades que, após a última era glacial, a difundiram por toda a Eurásia, plantando-a em diferentes climas e solos (CROCQ, 2020). A cannabis foi muito utilizada ao longo dos anos para a produção de cordas, redes, alimentos e na fabricação de óleos, chegando ao Brasil nas velas das caravanas que colonizaram o país (CARLINI, 2006). E enfim, passou a ser utilizada de forma medicinal, sendo documentada principalmente na Índia, onde era considerada um ingrediente divino para a redução da dor, náusea e ansiedade, e na China onde era usada como anti-inflamatório e antidepressivo (CROCQ, 2020). Após constante ascensão, a primeira era de ouro da

cannabis ocorreu no final do século XIX e início do século XX, principalmente após a divulgação dos trabalhos do professor Jean Jacques Moreau de Tours, na Faculdade de medicina na França, passando a ser fortemente utilizada e pesquisada, também no Brasil, onde passou a ser comercializada para o tratamento de diversas patologias como, por exemplo, a asma, congestão pulmonar e insônia. (CARLINI, 2006) (CROCQ, 2020). Contudo, os avanços para seu uso farmacológico foram lentificados devido a embates socioeconômicos e políticos, originados, principalmente, nos Estados Unidos, além de que, devido a incapacidade de isolar THC neste período, tornava-se impossível uniformizar os produtos à base de cannabis, trazendo perigo de overdose e efeitos colaterais ao seu uso (CROCQ, 2020). Este declínio iniciou-se com a lei do Imposto sobre a Maconha em 1937 e a sua retirada das farmácias americanas, sendo consolidada após a Convenção Única das Nações Unidas sobre Entorpecentes de 1961, que colocou a cannabis sob o regime de controle mais estrito (Anexo IV) junto com a heroína, colocando um fim a Idade de Ouro da cannabis em 1970, quando foi declarada uma droga de Classe 1 nos EUA (CROCQ, 2020). Entretanto, com o passar dos anos, tais medidas foram flexibilizadas, intensificando novamente os estudos sobre a planta, sendo retirada da categoria das drogas mais perigosas do mundo em uma assembleia geral da ONU em dezembro de 2020 (LEWIS HOROWITZ, LANE POWELL (USA), JÖRN WITT, 2020). O primeiro país a legalizar todas as formas de uso da cannabis, foi o Uruguai, em 2013, sendo seguido por outros países na América latina. Contudo, o Brasil demonstrou um avanço lentificado, tendo seu uso medicinal regulamentado apenas em 2015 por uma Resolução da Diretoria Colegiada, demonstrando seguidos avanços desde então. Atualmente, a cannabis já está sendo cultivada, industrializada, prescrita e comercializada em todo o território nacional, configurando um grande avanço para a medicina e para a economia.

3.6 Cannabis e o sistema endocanabinoide

Para que possamos entender melhor o funcionamento da cannabis no nosso corpo, devemos conhecer o sistema endocanabinoide (SEC), este que foi descoberto pelo pesquisador Raphael Mechoulam em 1968, 4 anos após a sua descoberta da estrutura do THC através do consumo de composto isolados da cannabis por voluntários, tendo sua descoberta consolidada com a identificação do endocanabinoide araquidonoiletanolamida (CROCQ, 2020). Este sistema é formado por três componentes, os receptores endocanabinoides (REC), que estão espalhados por quase todos os tecidos do nosso corpo; os endocanabinoides, que irão atuar nestes receptores, destacando-se a anandamida

e a 2-AG; e suas enzimas, que vão atuar destruindo e produzindo os endocanabinoides, modulando sua atuação (RUSSO, 2015). Dentre os REC, destacam-se o CB1 e CB2, estando o primeiro localizado principalmente no sistema nervoso central (SNC) com importante função da modulação da dor; e o CB2, apesar de também presente no SNC, aparece em maior quantidade no sistema imune, tendo sua principal atuação na modulação inflamatória e na resposta imune a patógenos (DUME; LAMMERS, 2020). Diante disso, entende-se que o SEC é responsável pela manutenção da homeostase em todo o nosso corpo, desempenhando diversas funções, como a regulação cognitiva, emocional, gastrointestinal, endocrinológica, regulação da dor, processamento de memória e o controle motor, podendo ser alvo de diversas ações terapêuticas (CROCQ, 2020)(DUME; LAMMERS, 2020)(RUSSO, 2015). Dentre estas funções, destaca-se a modulação da dor neuropática, sendo uma das ações SEC a inibição da liberação de glutamato, uma vez que o excesso deste neurotransmissor é uma das causas da dor, podendo causar, até mesmo, morte neuronal (RUSSO, 2015). Portanto, uma redução na quantidade de endocanabinoide no nosso corpo configura um quadro de ‘deficiência endocanabinoide clínica’ podendo desencadear patologias principalmente associadas a dor crônica, como enxaqueca, síndrome do intestino irritável e a fibromialgia, de difícil controle farmacológico, tendo os fitocanabinóides surgido como uma esperança no manejo destes pacientes (RUSSO, 2015).

3.7 Mecanismo de ação da cannabis

Como forma de interação com o SEC, a cannabis possui mais de 100 princípios ativos, chamados de canabinoides ou fitocanabinóides, que agem nos REC, de forma semelhante aos próprios endocanabinoides (DUME; LAMMERS, 2020). Dentre eles destacam-se THC e o CBD como os mais conhecidos e estudados, sendo que ambos possuem efeito de modulação negativa da dor e redução da inflamação (DUME; LAMMERS, 2020). O THC é agonista parcial de CB1 e CB2, com uma afinidade maior por CB1, e possui diversas atuações como a modulação da dor, espasticidade, apetite, humor, bronquiodilatação, antioxidante, antipruriginoso e tem um poder anti-inflamatório 20 vezes maior que a aspirina, além de estar relacionado com os efeitos psicoativos associado ao uso recreativo (RUSSO; MARCU, 2017). Já o CBD tem uma afinidade muito baixa pelos receptores CB, mas age como antagonista de CB1 em concentrações muito baixas quando na presença de THC, além de possuir mecanismos de ação significativos independentes de CB1 e CB2 (RUSSO; MARCU, 2017). O fitocanabinóide CBD possui importante ação neuroprotetora devido a sua atuação anticonvulsivante, anti-inflamatória,

antioxidante e antipsicótica, sendo assim utilizada em diversas doenças neurológicas e neurodegenerativas como epilepsia, Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, entre outros, além da função de neutralizar os efeitos intoxicantes e adversos da cannabis, geralmente causados pelo THC (RUSSO; MARCU, 2017). Dentre estes efeitos adversos temos relatos tanto a curto prazo, como comprometimento cognitivo, fraqueza, fadiga, tontura, ansiedade, psicose, distúrbios do sono e mudanças de comportamento; quanto a longo prazo, como risco de dependência física e/ou psicológica, doenças respiratórias, cardiovasculares e déficits no desenvolvimento, quando usada por menores de 21 anos, tendo o CBD demonstrando eficácia no controle dos efeitos adversos de ansiedade, taquicardia, fome e sedação (DUME; LAMMERS, 2020).

3.8 A cannabis na atualidade

No século XXI, estamos vivendo uma nova etapa, na qual a cannabis está sendo melhor compreendida, mediante a realização de diversas pesquisas, tendo sua aplicabilidade reconhecida para cada vez mais patologias (CROCQ, 2020). E após diversas modificações, hoje temos em vigor a RESOLUÇÃO RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022, publicada pelo Diário oficial da união, que define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (ANVISA, 2022). Além da importação, a Anvisa já aprovou a comercialização nas farmácias do país mediante a prescrição médica com receita do tipo B (azul) de 23 produtos de Cannabis com base na RDC nº 327/2019, sendo 9 à base de extratos de Cannabis sativa e 14 de canabidiol, bem como a aprovação da fabricação de alguns destes produtos no Brasil, sendo o mais recente o CANABIDIOL EASE LABS 100 MG/ML. (ANVISA, 2022). E apesar de ainda tratar-se de um produto de alto valor monetário, tem sido uma ótima alternativa no tratamento de diversas doenças, cuja farmacologia atual ainda não tem se mostrado tão eficiente, melhorando a qualidade de vida de diversos pacientes (CROCQ, 2020).

Uma vez entendida as vias de ação da cannabis no nosso corpo e sua relação com os receptores endocanabinoide, destacando-se a modulação da dor como uma das suas principais vias de ação, nota-se o grande potencial terapêutico desta droga no tratamento de uma patologia com limitada farmacoterapia e de grande prevalência mundial, a fibromialgia (CROCQ, 2020) (SARZI-PUTTINI et al., 2020). E agora, com a retomada de medidas facilitadoras para a realização de pesquisas na área, espera-se expandir cada

vez mais a utilização da cannabis, possibilitando uma melhora na qualidade de vida desses pacientes que enfrentam a FM, com importantes impactos na saúde física e mental (CROCQ, 2020).

4. METODOLOGIA:

4.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática, método de pesquisa que busca, avalia e sintetiza todas as evidências disponíveis sobre um tópico específico, seguindo um protocolo predefinido, a fim de responder de maneira objetiva e baseada em evidências a uma pergunta de pesquisa.

4.2 Estratégia de busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/ PubMed, Scielo e The Cochrane Library foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores, tendo iniciado a busca no dia 20/09/2022. A revisão sistemática não se restringiu a publicações em inglês, pois também foram incluídos estudos escritos em português. Os descritores usados para a busca estavam relacionados à: fibromialgia e cannabis, e a combinação destes: "fibromyalgia" AND "cannabis" AND "treatment". Foi utilizado o protocolo PRISMA (LIBERATI et al., 2009) como guia para a revisão sistemática. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas manualmente, a fim de somarem ao trabalho e à revisão sistemática.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos publicados nas línguas Inglês e Português, com pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com fibromialgia de acordo com os critérios do American College of Rheumatology 2010. Estes critérios incluem apresentação de dor intensa em 3 a 6 áreas diferentes do seu corpo, ou dor mais leve em 7 ou mais áreas diferentes, com permanência dos sintomas em um nível semelhante por pelo menos 3 meses, não tendo sido encontrado nenhum outro motivo para estes sintomas.

Os critérios de exclusão foram: ensaios clínicos que incluam pacientes grávidas, portadores de alergias e/ou hipersensibilidade a cannabis e com coexistência de outra(s) patologia(s) que causem dor crônica.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Dois autores independentes fizeram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a leitura dos artigos,

separadamente, por dois autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um terceiro autor.

4.5 Extração de dados

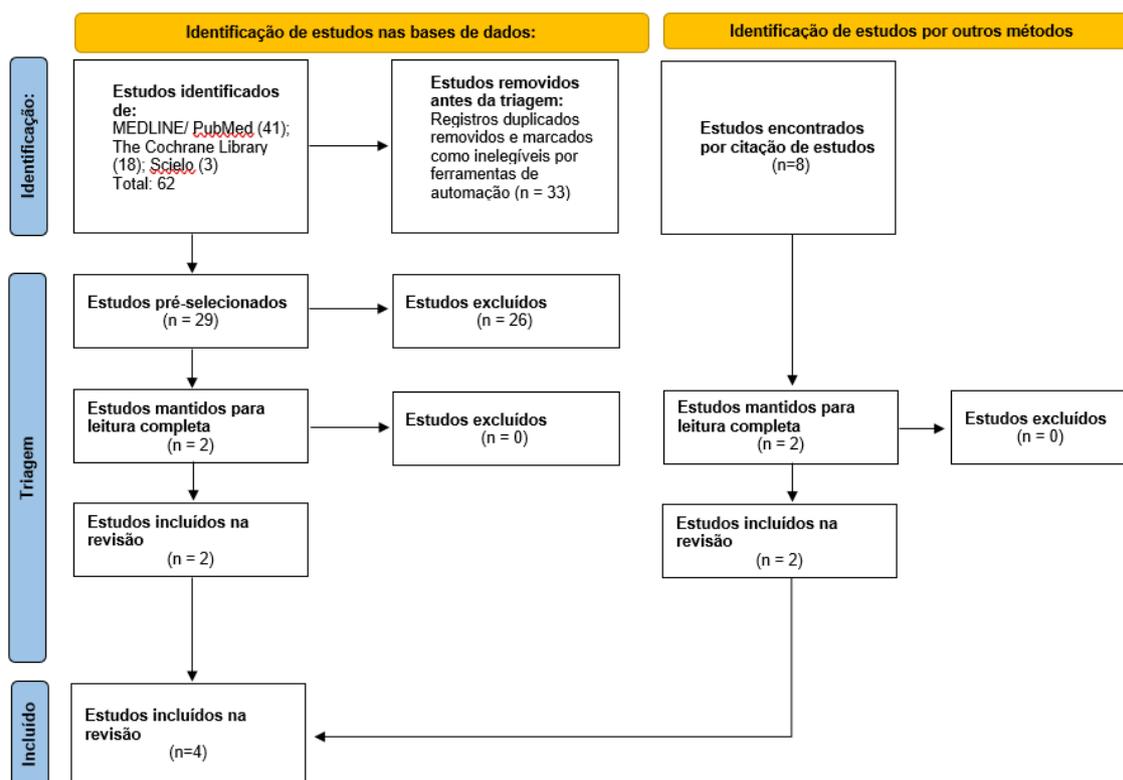
Dois autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. Um terceiro autor, independente, revisou os dados extraídos. As características dos estudos extraídos incluíram: ano de publicação, origem geográfica, título, definição do estudo, duração da intervenção e tipo de intervenção. Registraram-se dados sobre os participantes de cada trabalho, número de participantes, gênero e idade. A qualidade de cada estudo foi avaliada pela Ferramenta Consort para Avaliar Risco de Viés/avaliação de qualidade de artigo, que contém os seguintes critérios: randomização adequada; alocação de participantes; cegamento dos participantes, cegamento do avaliador dos resultados; integridade dos resultados, dados incompletos; relatórios seletivos dos resultados; e outras fontes de viés (Quadro 1).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Das 70 referências reunidas pela estratégia de busca, 4 textos completos foram obtidos para leitura. Destes, todos os 4 atingiram os critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos



5.2 Características gerais dos estudos selecionados

As características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas nas Tabelas 1 e 2. As amostras variaram de 17 a 40 participantes (N total = 109), com média de idade de 47 anos. Dois estudos avaliaram exclusivamente mulheres, e os outros dois incluem indivíduos de ambos os sexos, um deles com proporção de 26/5 (feminino/masculino). Quanto às comorbidades, um artigo excluiu pacientes com doenças associadas, sejam elas de qualquer natureza, e os outros três excluíram pacientes com doenças psiquiátricas e doenças orgânicas graves e/ou descompensadas, e nenhum dos artigos houve interrupção absoluta de outros tratamentos medicamentosos. A duração das intervenções nos artigos foi de 8 a 10 semanas, incluindo o tempo de análise após a interrupção do tratamento. A qualidade dos estudos avaliada de acordo com a Ferramenta de Consort está relatada no Quadro 1.

Quadro 1 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados pela Ferramenta Consort
(KENNETH F SCHULZ, DOUGLAS G ALTMAN, 2010)

Tópico	Ítem	Brasil, 2020	Holanda, 2019	Canada, 2010	Canada, 2008
Título e resumo	1				
Introdução					
Justificativa e Objetivos	2				
Métodos					
Desenho de estudo	3				
Participantes	4				
Intervenções	5				
Resultados	6				
Tamanho da amostra	7				
Randomização					
Geração de sequência	8				
Mecanismo de alocação	9				
Implementação	10				
Cegamento	11				
Métodos estatísticos	12				
Resultados					
Fluxo de participantes	13				
Recrutamento	14				
Dados iniciais	15				
Números analisados	16				
Resultados e estimativas	17				
Análises auxiliares	18				
Efeitos adversos	19				
Discussão					
Limitações	20				
Generalização	21				
Interpretação	22				
TOTAL:		21	22	22	18

 Item totalmente atendido pelo artigo

 Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Tabela 1 - Características da amostra dos ensaios clínicos randomizados presentes na revisão sistemática

Tabela 1 - Características da amostra dos ensaios clínicos randomizados presentes na revisão sistemática				
Autor/es	País, ano	Tamanho da amostra	Idade	Sexo
Carolina Chaves, Paulo Cesar T. Bittencourt, and Andreia Pelegrini	Brasil, 2020	17	51.9 anos	Feminino
Tine van de Donka, Marieke Niestersa, Mikael A. Kowalb, Erik Olofsena, Albert Dahana, Monique van Velzena	Holanda, 2019	20	39 anos	Feminino
Mark A. Ware, Mary-Ann Fitzcharles, Lawrence Joseph, Yoram Shir	Canada, 2010	32	49.5 anos	Feminino e masculino (26/5)
Ryan Quinlan Skrabek, Lena Galimova, Karen Ethans, and Daryl Perry	Canada, 2008	40	47.6 anos	Feminino e masculino*

*Não foi feita a especificação de proporções entre os sexos

Tabela 2 - Características das intervenções dos ensaios clínicos randomizados presentes na revisão sistemática

Tabela 2 - Características das intervenções dos ensaios clínicos randomizados presentes na revisão sistemática				
Autor/es	Intervenção	Grupo controle	Duração	Efeitos adversos
Carolina Chaves, Paulo Cesar T. Bittencourt, and Andreia Pelegrini	30 ml de óleo de cannabis com na proporção de 48/1 de THC/CBD em doses progressivas de acordo com a aceitabilidade	Placebo	8 semanas	Sonolência, tontura, boca seca e elevação do humor e da libido
Tine van de Donka, Marieke Niestersa, Mikael A. Kowalb, Erik Olofsena, Albert Dahana, Monique van Velzena	Cannabis em vapor em 3 proporções diferentes de THC e CBD sendo aproximadamente 22% THC + 1% CBD; 6.3% THC + 8% CBD; 9% CBD + 1% THC	Placebo	8 semanas	Após a inalação: tosse, dor de garganta e gosto ruim. Algum tempo depois: chapado, tontura e náusea
Mark A. Ware, Mary-Ann Fitzcharles, Lawrence Joseph, Yoram Shir	0,5 mg de cannabis na primeira semana, dobrando a dose mediante avaliação médica na segunda semana. Seguido por 2 semanas sem nenhuma das duas intervenções, e era feita a inversão do tratamento.	10 mg de amitriptilina, seguindo o mesmo protocolo da cannabis	10 semanas	Referente a cannabis: tontura, náusea, boca seca e sonolência
Ryan Quinlan Skrabek, Lena Galimova, Karen Ethans, and Daryl Perry	0.5mg de cannabis VO antes de dormir durante 1 semana, aumentando para 1mg na 2 semana. Caso tenha tolerância aumentar 0.5mg pela manhã na 3 semana, e 1mg de manhã na 4 semana	Placebo	8 semanas	Sonolência, tontura, boca seca e ataxia

5.3 Cannabis e a dor

Três ensaios clínicos randomizados, com 77 participantes, incluídos na revisão avaliaram o efeito da cannabis na dor do paciente com fibromialgia, e todos eles demonstraram um resultado favorável. Dois deles foram analisados a partir do tópico de dor no *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), e um deles registrou a redução na intensidade da dor e no impacto desta nas suas atividades diárias, mas sem redução na quantidade de pontos de tensão, nem no limiar médio de dor a pontos dolorosos. Já o terceiro estudo fez uma análise do efeito imediato da cannabis na dor após três horas da administração via inalatória, mediante diferentes concentrações de THC e CBD. Neste foi demonstrando que houve melhora discreta da dor espontânea e melhora significativa no limiar da pressão diante de concentrações semelhantes de THC e CBD e no uso do THC isolado. Tais resultados se mostraram expressivos diante da terapia farmacológica tradicional utilizada para FM.

Dentre os anticonvulsivantes, a gabapentina possui evidências de baixa qualidade quanto aos seus efeitos na redução da dor neuropática, cujos resultados mostram-se inexpressivos e inconclusivos (COOPER et al., 2017). Enquanto a pregabalina demonstra resultados mais expressivos, porém, apenas demonstrando benefício na redução da dor em 10% dos pacientes, comparado ao placebo. Diante deste resultado indicou-se que, se após quatro a seis semanas de tratamento não houvesse uma melhora, deve ser iniciado um tratamento alternativo, visando minimizar o número de pacientes expostos aos efeitos adversos deste medicamento (ARNOLD, 2017).

Dentre os antidepressivos, temos em destaque a Amitriptilina, antidepressivo tricíclico muito usado em baixas doses para o tratamento de FM. Contudo, nos estudos apresentou uma baixa eficácia na redução da dor; o que demonstrou que seu efeito analgésico foi superestimado, uma vez que há a necessidade de sua associação com outras drogas para alcançar uma analgesia significativa (MOORE et al., 2015). O mesmo ocorre com o Milnacipran e Duloxetina, inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina, causando redução da dor na minoria dos pacientes, quando comparados ao placebo, sendo indicada a sua associação com outras drogas (CORDING et al., 2015) (WELSCH et al., 2018). Contudo, ainda existem poucos estudos de boa qualidade comparando a farmacoterapia combinada com a monoterapia, limitando, conseqüentemente, as evidências para apoiar ou refutar o uso da farmacoterapia combinada para a fibromialgia (YANCEY et al., 2015).

5.4 Cannabis e o sono

Dois ensaios clínicos randomizados, com 49 participantes, também avaliaram o sono destes pacientes após a intervenção, demonstrando efeitos positivos, uma vez que a maioria dos participantes sofria de insônia ou sono não reparador. Em um dos trabalhos este resultado foi demonstrado pela redução do cansaço matinal diante da aplicação do FIQ. No segundo artigo foi analisado o sono de forma mais direcionada diante dos questionários *the Insomnia Severity Index (ISI)* e *the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)*. Foi demonstrado um aumento no tempo do sono REM, da facilidade e velocidade de adormecer nos pacientes que estavam fazendo uso de cannabis em comparação com a amitriptilina. Também é importante ressaltar que a sonolência foi um efeito adverso significativo apresentado em todos os quatro trabalhos inclusos na revisão.

Na terapia convencional, dentre a parcela de pacientes que se beneficiou com alívio da dor com a Pregabalina, também tiveram melhora na qualidade do sono (ARNOLD, 2017). A Amitriptilina e o Milnacipran não demonstraram nenhuma melhora na qualidade do sono, enquanto a Duloxetina teve como principal efeito adverso a sonolência (MOORE et al., 2015) (WELSCH et al., 2018).

5.5 Efeitos adversos da cannabis

Em todos os estudos houve o registro dos efeitos adversos causados pelo uso da cannabis, destacando-se, dentre eles, sonolência, tontura, náusea, dor de cabeça e boca seca, não sendo registrado nenhum efeito adverso grave. Houve abandono do estudo por três

participantes devido a náusea associada ao uso da cannabis, e um abandono por edema de braços e pernas, diminuição da concentração, tontura, náusea, estado mental de hiper alerta e insônia, após uma única dose, porém, é importante ressaltar que o estudo não informa se esses efeitos ocorreram no paciente em uso de cannabis ou amitriptilina.

Pacientes em uso de Pregabalina e Milnacipran demonstraram vários efeitos adversos, que muitas vezes levaram ao abandono do tratamento, sendo tais efeitos proporcionais ao aumento da dose. Os efeitos mais comuns na Pregabalina forma sonolência, tontura, ganho de peso e edema periférico; e do Milnacipran, náusea, constipação e cefaleia (ARNOLD, 2017) (CORDING et al., 2015). O uso da Amitriptilina não acarretou relato de eventos adversos importantes (MOORE et al., 2015).

5.6 Cannabis e a qualidade de vida

O FIQ foi o parâmetro utilizado para avaliar a melhoria da qualidade de vida em três estudos inclusos na revisão, uma vez que este avalia, baseado no autorrelato do paciente, a sua função física, sentir-se bem, falta ao trabalho, capacidade para o trabalho, além de sintomas físicos como dor, fadiga, cansaço matinal, rigidez, ansiedade e depressão, que também influenciam na qualidade de vida. Desta forma, foi registrado melhora em todos os parâmetros presentes no questionário, destacando-se melhora da função física, do sentir-se bem e diminuição de faltas ao trabalho.

Na terapia convencional, dentre a parcela de pacientes que se beneficiou com alívio da dor com a Pregabalina, também tiveram melhora na qualidade de vida, com aumento da sua capacidade funcional e habilidade de trabalhar (ARNOLD, 2017). A Amitriptilina, Milnacipran e Duloxetina não demonstraram nenhuma melhora na qualidade de vida (MOORE et al., 2015) (WELSCH et al., 2018).

6. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática, demonstra que o uso da Cannabis é eficaz na redução dos sintomas de pacientes com fibromialgia, sendo estes a dor crônica generalizada, fadiga e distúrbios do sono. Evidenciou-se a melhora da dor tanto em seu uso prolongado, quanto no seu uso imediato, com a redução da intensidade da dor e redução da dor espontânea, com resultados mais expressivos no uso do CBD associado ao THC. Assim como houve melhora na qualidade do sono e na fadiga, visto que os pacientes apresentaram maior facilidade no adormecer, aumento no tempo de sono REM e redução do cansaço matinal. Todos estes fatores contribuíram para um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, destacando-se a melhora da função física, do sentir-se bem e a diminuição de faltas ao trabalho. Ademais, foram demonstrados efeitos adversos poucos expressivos e bem tolerados pelos pacientes, amplificando a adesão ao tratamento. Contudo, sugere-se a realização de estudos com maior duração para a melhor avaliação do uso da Cannabis à longo prazo, aprofundando o seu potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS:

ANVISA. **Resolução n 660.** , 2022.

ARNOLD, M. J. Pregabalin for Fibromyalgia Pain in Adults. **American family physician**, v. 96, n. 5, p. 291–292, 2017.

BENVENUTO, D. et al. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. **Internal medicine journal**, n. Ii, p. 0–3, 2016.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314–317, 2006.

COOPER, T. E. et al. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 1, 2017.

CORDING, M. et al. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 5, 2015.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223–228, 2020.

DON L GOLDENBERG, M. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. **Uptodate**, 2022a.

DON L GOLDENBERG, M. Treatment of fibromyalgia in adults not responsive to initial therapies. **Uptodate**, 2022b.

DUME, R.; LAMMERS, E. Demystifying Cannabis: A Review of Its Pharmacology, Use in Pain, and Safety Concerns. **Orthopaedic Nursing**, v. 39, n. 4, p. 264–267, 2020.

HÄUSER, W. et al. The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome. **CNS Drugs**, v. 26, n. 4, p. 297–307, 2012.

KENNETH F SCHULZ, DOUGLAS G ALTMAN, D. M. Correspondence CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Notes and Queries**, v. s1-XI, n. 274, p. 64, 2010.

LEWIS HOROWITZ, LANE POWELL (USA), JÖRN WITT, C. G. 2020 Global Report on Cannabis Policy. **2020 Global Report on Cannabis Policy**, n. June, p. 1–95, 2020.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and

- meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.
- MOORE, R. A. et al. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 10, 2015.
- RUSSO, E. Introduction to the Endocannabinoid System. **PHYTECS**, v. 43, n. March, p. 1–9, 2015.
- RUSSO, E. B.; MARCU, J. **Cannabis Pharmacology : The Usual Suspects and a Few Promising Leads**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 80
- SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 645–660, 2020.
- WELSCH, P. et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 2, 2018.
- WIESE, B.; WILSON-POE, A. R. Emerging evidence for cannabis' role in opioid use disorder. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 3, n. 1, p. 179–189, 2018.
- WIFFEN, P. J. et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 11, 2013.
- YANCEY, J. et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 5, p. 291–292, 2015.

ANEXOS:

1. ANEXO-1: Termo de compromisso de orientação



Termo de
Compromisso de Orie

2. ANEXO-2: Cronograma e orçamento



Cronograma e
orçamento_TCC_Lara