



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina

Trabalho de Conclusão de Curso

O uso de canabinóides para o controle da dor em pacientes com fibromialgia

Gama-DF

2022

Letícia Mendonça Miranda

João Vitor Romeu Bello Taveira

O uso de canabinóides para o controle da dor em pacientes com fibromialgia

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Zilcem da Costa Arruda Junior

Gama-DF

2022

Letícia Mendonça Miranda
João Vitor Romeu Bello Taveira

O uso de canabinóides para o controle da dor em pacientes com fibromialgia

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 2022

Banca Examinadora

Prof. Zilcem da Costa Arruda Junior

Orientador

Prof. Msc. Alessandro R. Caruso da Cunha

Examinador

Prof. Msc. Flávio José Dutra de Moura

Examinador

O uso de canabinóides para o controle da dor em pacientes com fibromialgia

Letícia Mendonça Miranda [1]

João Vitor Romeu Bello Taveira [2]

Resumo: A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética crônica generalizada, sintomas neuropsicológicos e fadiga. É uma condição reumatológica, não inflamatória frequente, mais prevalente no sexo feminino, entre 35 e 44 anos de idade. A etiopatogenia é incerta, sendo marcada pela interação de fatores genéticos, ambientais e neurais. A hipótese mais aceita é a da Síndrome da sensibilização centralizada, com destaque para alterações no sistema de modulação da dor. **OBJETIVOS:** Elucidar os benefícios dos canabinóides no controle da dor em pacientes com fibromialgia. **METODOLOGIA:** Revisão literária, na qual foram utilizados os bancos de dados “Scielo”, “Pubmed”, “MedLine” e “Lilacs”. Os descritores aplicados foram “Fibromyalgia” AND “Cannabinoids” AND “Pain”. Capítulos de livros texto complementaram a revisão. Estudos primários do tipo clínico, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais publicados entre os anos 2012 e 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol foram usados como critérios de inclusão. Foram incluídos 29 artigos para revisão. **RESULTADOS:** Baseado na fisiologia da dor, a qual é inequívoco o papel significativo do sistema canabinoide na modulação do estímulo doloroso, este artigo aborda sobre evidências a respeito do mecanismo de ação dos canabinóides no controle da dor. Estudos demonstram relativa melhora na qualidade de vida dos pacientes com FM. Ademais, constatou-se melhor analgesia em relação ao placebo. **CONCLUSÃO:** São necessários mais estudos do tipo experimental sobre o uso de canabinóides a fim de evidenciar segurança, efeitos clínicos e farmacológicos, com destaque no controle da dor, em pacientes com FM.

Palavras-chave: Fibromialgia; Canabinóides; Dor.

Abstract: Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by chronic generalized musculoskeletal pain, neuropsychological symptoms and fatigue. It is a frequent non-inflammatory rheumatologic condition, more prevalent in females, between 35 and 44 years of age. The etiopathogenesis is uncertain, being marked by the interaction of genetic, environmental and neural factors. The most accepted hypothesis is the centralized sensitization syndrome, with emphasis on changes in the pain modulation system. **OBJECTIVES:** To elucidate the benefits of cannabinoids in pain control in patients with fibromyalgia. **METHODOLOGY:** Literary review, in which the “Scielo”, “Pubmed”, “MedLine” and “Lilacs” databases were used. The descriptors applied were “Fibromyalgia” AND “Cannabinoids” AND “Pain”. Textbook chapters complemented the review. Primary clinical studies, systematic reviews, meta-analyses and observational studies published between 2012 and 2022 in English, Portuguese and Spanish were used as inclusion criteria. 29 articles were included for review. **RESULTS:** Based on the physiology of pain, in which the significant role of the cannabinoid system in the modulation of painful stimuli is unequivocal, this article addresses evidence regarding the mechanism of action of cannabinoids in pain control. Studies show a relative improvement in the quality of life of patients with FM. Furthermore, there was better analgesia in relation to placebo. **CONCLUSION:** More experimental studies on the use of cannabinoids are needed in order to demonstrate safety, clinical and pharmacological effects, with emphasis on pain control, in patients with FM.

Keywords: Fibromyalgia; cannabinoids; Pain.

[1] Graduando Letícia Mendonça Miranda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: leticiaammendonca@gmail.com

[2] Graduando João Vitor Romeu Bello Taveira do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: joaovitorbello3k@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica caracterizada por dor musculoesquelética crônica generalizada, associada a sintomas neuropsicológicos como sono não restaurador, ansiedade, depressão, fadiga, dor de cabeça crônica, distúrbio cognitivo e sintomas gastrointestinais. É uma condição clínica reumatológica frequente, sendo mais prevalente no sexo feminino, principalmente entre 35 e 44 anos. Há dificuldade em estabelecer diagnóstico definitivo devido à variedade do quadro clínico e ausência de marcador laboratorial ou exame de imagem característico e objetivo. (HEYMANN, E. et al., 2017; HARRISON, 2019).

Os critérios diagnósticos publicados pela American College of Rheumatology de 2010 baseiam-se no número de regiões dolorosas e na presença e classificação da gravidade da fadiga, sono não reparador, dificuldade cognitiva e outros sintomas somáticos. São utilizados o Índice de Dor Generalizada - Widespread Pain Index (WPI >7), associado à Gravidade de Sintomas-Symptom Severity (SS>5). (WOLFE, F. et al., 2010).

A etiopatogenia da FM ainda é incerta. Diversos fatores predisponentes como fatores genéticos, ambientais, hormonais e neuronais estão relacionados à doença. A hipótese mais aceita é a Síndrome da sensibilidade centralizada, proposta por Yunus et al. (CHINN, S. et al., 2016).

A respeito do Sistema Inibidor da Dor, os principais neurotransmissores envolvidos são a serotonina e noradrenalina à nível do tronco encefálico e encefalinas e dinorfinas no segmento medular. Evidências indicam que esse sistema é influenciado pelo estado motivacional, psicológico e condicionamento físico. Na FM relata-se redução da atividade desse sistema inibidor tendo vista alterações no metabolismo da serotonina. (BRIDGESTOCK, C. et al., 2013)

Baseado no mecanismo fisiológico da dor e nos sintomas neuropsicológicos da patologia, atualmente, são utilizadas diversas classes de medicações para o tratamento da FM como antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, anticonvulsivantes, analgésicos, miorrelaxantes e anti-inflamatórios não esteroidais. Na atual epidemia de opioides, há necessidade de alternativas farmacêuticas ao tratamento efetivo e satisfatório da dor. Uma alternativa pode ser encontrada nos produtos químicos da planta cannabis (*Cannabis sativa* L.), que contém mais de 500 componentes, com mais de 100 deles sendo canabinóides. Os canabinóides demonstram a maior parte de seus efeitos farmacológicos por meio de receptores acoplados à proteína G do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores

CB1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central e os receptores CB2 nas células imunes. Entre as diversas funções do sistema endocanabinoide, a modulação está diretamente relacionada com o controle da dor, ao influenciar diferentes neurotransmissores envolvidos na fisiologia da dor. (CLAUW, D, 2014; PERTWEE, R et al, 2014)

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mecanismo fisiológico da dor

A dor é definida como experiência multidimensional e subjetiva relacionada a aspectos físicos e emocionais, pode ser desencadeada por lesões teciduais reais ou potenciais. A dor aguda é útil, pois alerta para necessidade de assistência médica, porém a dor crônica não tem uma função específica e confere sofrimento e incapacidade funcional ao indivíduo, por esse motivo é classificada como doença. Existem três categorias de dor: nociceptiva, neuropática e psicogênica.

2.1.1 Dor nociceptiva

A dor nociceptiva é classificada em somática e visceral. Resumidamente, a dor somática é rude, bem localizada e exacerbada pelo movimento e aliviada ao repouso. A dor visceral é provocada por distensão ou contração espasmódica de vísceras, é difusa, mal localizada, profunda e constrictiva.

A fisiologia da dor nociceptiva envolve os processos de transdução, transmissão, modulação e percepção dolorosa. Na transdução ocorre ativação de nociceptores causada por estímulos químicos (radicais ácidos, bradicinina e capsina), mecânicos (pressão) ou térmicos (calor e frio) que deflagram alteração na membrana de nociceptores e geram potenciais de ação nas fibras aferentes primárias do SNP e posteriormente são transferidos para o SNC (corno dorsal da medula espinhal- neurônio de segunda ordem). (TEIXEIRA, M. et al., 2009; TRATADO DE DOR DA SBED, 2017)

A transmissão corresponde a um conjunto de vias (neoespinotalâmica e paleoespinotalâmica) e mecanismos que permitem que o impulso nervoso seja conduzido para estruturas do córtex cerebral relacionadas com o reconhecimento da dor como por exemplo córtex límbico e frontal hipotálamo, núcleos motores. (TEIXEIRA, MJ. et al, 2009; BRIDGESTOCK, C.et al., 2013; TRATADO DE DOR DA SBED, 2017)

A modulação central refere-se à fase de tentativa da supressão da dor a partir de neurotransmissores encefálicos (endorfina, serotonina e encefalinas) e vias descendentes inibitórias originadas no tronco encefálico que promovem a inibição de interneurônios excitatórios ou por estimulação de interneurônios inibitórios (via adrenérgica e sistema opióide). A maioria dos receptores opióides são encontrados nas terminações pré-sinápticas dos neurônios aferentes de primeira ordem, onde inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios. Em menor proporção, há receptores nos neurônios pós-sinápticos localizados na medula onde inibem os efeitos de neurotransmissores excitatórios. Os peptídeos de ação opióide no encéfalo são chamados de encefalinas. Neurotransmissores opióides interagem com as unidades nora e serotoninérgicas que promovem inibição da nocicepção na medula espinhal. (BRIDGESTOCK, C. et al., 2013; TRATADO DE DOR DA SBED, 2017).

Receptores GABA pré e pós-sinápticos inibem a liberação de transmissores e diminui a difusão da atividade excitatória glutaminérgica. Sabe-se que a alodínea está diretamente relacionada com a disfunção GABAérgica. No sistema canabinóide, receptores CB1 inibem a liberação de neurotransmissores nas terminações aferentes primárias. Abordaremos mais profundamente sobre o sistema canabinóide à frente. (TEIXEIRA, MJ. et al, 2009; BRIDGE STOCK, C. et al., 2013).

A percepção diz respeito à sensação dolorosa causada por sensibilização tecidual (inflamação) ou lesão de estruturas do SNC somatossensitiva. Sabe-se que o centro de percepção da dor é o tálamo, e o neocórtex o centro de percepção discriminativa que modula a resposta do tálamo aos estímulos nociceptivos. (HEAD, et al., 1911; TEIXEIRA, MJ. et al, 2009).

2.1.2 Dor neuropática

A dor neuropática refere-se a dor crônica causada por lesão ou disfunção do SN somatossensitivo. Manifesta-se com parestesia, sensação de queimação, peso, agulhada, formigamento e dormência. Estão envolvidos na dor neuropática alterações na função ou anatomia das terminações nervosas, nas vias de condução e processamento da informação sensitiva e sensibilização dos nociceptores. Ademais, a formação de sinapses anômalas associadas a reações físicas, neuroendócrinas e neurovegetativas também abrangem a fisiopatologia da dor neuropática. A classificação mais aceita dessa categoria é a diferenciação

entre dor neuropática central e periférica. (BACKONJA, 2003; ROCHA, A. et al., 2007; TRATADO DE DOR DA SBED, 2017)

2.1.3 Dor psicogênica

A dor psicogênica correlaciona-se à fatores psicológicos como a ansiedade e depressão com a gênese da sensação dolorosa. Esse tipo de dor é observado em diversas síndromes psicossomáticas como fibromialgia, síndrome do intestino irritado, depressão e transtorno de ansiedade generalizada, por exemplo. (VITOR, A. et al., 2008).

2.2 Fisiopatologia da fibromialgia

A fibromialgia é definida como síndrome dolorosa crônica e não inflamatória. Sua fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida, mas sabe-se que distúrbios neurosensoriais, neuroendócrinos e predisposição genética estão envolvidos no mecanismo da doença. Como já mencionado, no sistema inibidor da dor, os principais neurotransmissores envolvidos são a serotonina e noradrenalina à nível do tronco encefálico e encefalinas e dinorfinas no segmento medular. Ademais, as vias excitatórias da dor são sujeitas a interferências inibitórias pelo sistema de interneurônios GABAérgicos e serotoninérgicos. Evidências indicam que esse sistema é influenciado pelo estado motivacional, psicológico e condicionamento físico (RACHLIN, H. et al, 2010; BRIDGESTOCK, C. et al., 2013; HEYMANN.R. et al., 2017).

A hipótese mais aceita a respeito da etiopatogenia da fibromialgia é a Síndrome da sensibilidade centralizada, proposta por Yunus et al. De acordo com essa hipótese, há um desequilíbrio entre os sistemas nociceptivo e antinociceptivo resultando em hiperalgesia, alodinia e hipersensibilidade a estímulos externos como luz, toque e certos estímulos sonoros. Evidências indicam deficiência de serotonina no SNC, níveis elevados de substância P e fator de crescimento neural no líquido em pacientes com FM. (RIBERTO, M. et al., 2004; CHINN, S. et al., 2016).

À nível da medula espinhal, advém sensibilização central em resposta a estímulos nociceptivos excessivos no corno posterior da medula, propiciando ativação de receptores NMDA e liberação de neurotransmissores excitatórios como substância P, responsáveis pelo aumento da atividade de glutamato no SNC. Conseqüentemente, esse mecanismo se manifesta com hiperalgesia e alodínea. (LIN, S. et al., 2011; CHIECHIO, S. et al., 2012).

À nível do tronco encefálico, devido deficiência de neurotransmissores envolvidos na modulação da dor como serotonina, endorfinas e noradrenalina, ocorre distúrbio no controle inibitório descendente nociceptivo. Normalmente, a liberação de encefalinas no corno posterior é desencadeada pela liberação de serotonina e noradrenalina no tronco cerebral. Estudos detectaram quantidade reduzida de serotonina no soro e líquido de pacientes com FM. Também há diminuição na quantidade de receptores para esses neurotransmissores. (LIN, S. et al., 2011).

Foram realizados estudos por meio de ressonância magnética funcional cerebral em pacientes com FM, os quais revelaram maior ativação e conectividade distorcida em áreas do cérebro que controlam a dor. (GRACEY, R. et al., 2002).

Ademais, o polimorfismo do gene codificador da serotonina foi identificado em pacientes, sugerindo influência de fatores genéticos. Na FM, foram detectados polimorfismo nos genes referentes aos receptores de serotonina, além de variações na enzima catecol O-metiltransferase (COMT) que tem como função a degradação da dopamina, neurotransmissor que intervém no processo cognitivo. (RIBERTO, M. et al., 2004; MATSUDA, J. et al., 2010).

2.3 Mecanismo de ação dos canabinóides no tratamento da dor

O sistema endocanabinóide é composto por pelo menos dois receptores acoplados a uma proteína G, CB1 e CB2, pelos seus ligantes endógenos (endocanabinóides; a exemplo da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol) e pelas enzimas responsáveis por sintetizá-los e metabolizá-los. Fitocanabinóides, canabinóides sintéticos e os canabinóides endógenos (endocanabinóides) são as 3 divisões dos canabinóides. (HOWLETT, AC., 2002).

Os principais receptores canabinóides são CB1 e CB2, sendo que o primeiro explica a maioria dos efeitos psicotrópicos dessas substâncias e é encontrado principalmente no hipocampo, gânglios do cerebelo, córtex, nervos periféricos e medula espinhal, enquanto o segundo é encontrado principalmente em células imunes onde pode ser operado os efeitos dos canabinóides sobre a dor e inflamação. (PERTWEE, R et al, 2014).

Os canabinóides endógenos são agonistas dos receptores CB1 e CB2 e o THC exógeno atua em CB1. Conhece-se que em níveis celulares e teciduais o 2-araquidonoil glicerol é mais elevado. Esses endocanabinóides estão envolvidos na sinalização da fisiopatologia da dor. A FAAH (do inglês - fatty acid amide hydrolase) e MGL (do inglês - monoacyl glicerol) lipase são as responsáveis pela metabolização dos endocanabinóides, sendo essas pós-sináptica e pré-

sináptica, respectivamente. Sabe-se que uma modulação da atividade das enzimas é um alvo farmacológico com potencial uso terapêutico no mecanismo de dor. Este sistema atua no SNC e SNP, modulando a dor na coluna, paravertebral e periférica. Os canabinóides são fabricados em resposta à demanda, com o objetivo de reduzir a sensibilidade à dor. (PERTWEE, RG. et al., 2002; LESSA, M. et al., 2016).

Os endocanabinóides foram identificados como moduladores de eventos adversos como wind up e alodínia. Simultaneamente, o CB1 parece ter um papel significativo na supressão da alodínia (dor provocada por estímulos que normalmente não geram dor) e hiperalgesia (resposta aumentada à dor a partir de um estímulo doloroso). O sistema endocanabinoide tem um papel na periferia através de mecanismos mediados por CB1 e CB2, particularmente nos processos inflamatórios e no fenômeno da hiperalgesia. O estímulo dos receptores CB2 na medula está ligado a uma resposta inflamatória mediada por astrócitos e microglia. Além disso, o THC também estimula a formação de lipoxigenase e inibe a geração de prostaglandinas E-2, mas não tem efeito sobre a cicloxigenase - 1 e cicloxigenase - 2. Dessa forma, as evidências sugerem que os canabinóides têm propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. (BONFÁ, L. et al., 2008; LESSA, M. et al., 2016; RIBEIRO, J., 2014).

Em relação ao CBD, tem-se que o fitocanabinóide inibe a enzima FAAH e a recaptação de anandamida. De modo igual, restringe os efeitos psicóticos, bem como os sinais e sintomas de ansiedade, devido ao fato de uma substância estar relacionada à redução do metabolismo do THC no fígado. (LESSA, M. et al., 2016; RIBEIRO, J., 2014).

Outro fator ligado diretamente ao mecanismo dor, é a capacidade dos canabinóides em inibir a liberação de glutamato no hipocampo, resultando em redução da resposta à dor mediada por NMDA (alvo de ação anestésica). É bem conhecido que o glutamato é um neurotransmissor chave no SNC e SNP, desempenhando um papel crítico no processamento nociceptivo. Em relação aos receptores NMDA, são fosforilados em estados dolorosos, que aumentam a sua atividade. Como resultado, sua inibição tem uma ligação direta com a regulação da dor. A fibromialgia é uma das doenças em que o sistema glutamatérgico está envolvido. (CAMERON, E. et al., 2020).

O sinergismo farmacêutico entre opióides e canabinóides tem sido documentado na literatura e tem o efeito de potencializar ambos, além de reduzir os efeitos colaterais dos opióides, como náusea, constipação e cefaleia. (LESSA, M. et al., 2016; RIBEIRO, J., 2014).

2.4 Impacto dos canabinóides no controle da dor

Um estudo realizado na União Europeia, duplo-cego, controlado com placebo realizado com 20 pacientes portadores de fibromialgia e os efeitos analgésicos da cannabis nesta doença. Foram utilizados também 3 medicamentos já disponíveis no mercado como o Bedorcan, Bediol e Bedolite (todos com variedades diferentes de cannabis). A via de administração foi a inalação, e demonstrou resposta pequena à analgesia após uma única inalação. Estudos mais aprofundados são necessários para determinar efeitos a longo prazo, porém esse estudo já demonstra que os canabinóides obtiveram analgesia melhor em relação ao placebo. (DONK et al., 2019).

Houve um estudo realizado na Itália, com 66 pacientes que tinham fibromialgia e não tinham resposta ao tratamento padrão. Dessa forma utilizou-se fórmulas à base de Cannabis sativa L. por um período de 6 meses. Porém esses estudos não tinham a relação da variação das doses de CBD e THC e se os pacientes utilizaram outros medicamentos analgésicos concomitantemente. O estudo mostrou que o número de retenção e a terapia analgésica adjuvante interfere positivamente na melhora da qualidade de vida desses pacientes (GIORGI et al., 2019).

Ademais, foi realizado um estudo em um período de 3 meses, com 26 pacientes dos quais nenhum abandonou o tratamento em 2 hospitais de Israel: Hospital Laniano e Hospital Nazareth. O uso da substância canabinóides foi diversificado, sendo utilizada nas formas: gotas de óleo oral, inalada, fumada. Também foi permitido o uso adjuvante a outras substâncias para analgesia, porém 50% dos pacientes não tomaram outra medicação e 46% diminuíram as doses das medicações. O resultado se mostrou bem positivo já que todos os pacientes obtiveram melhora da dor, qualidade de vida e poucos efeitos colaterais. Devido a esses efeitos positivos, os pacientes continuaram a utilizar devido a melhora da qualidade de vida. (HABIB, ARTUL, 2018).

Outro estudo realizado em Israel, do tipo coorte, com 6 meses de acompanhamento com 367 pacientes portadores da fibromialgia que iniciaram o tratamento com cannabis medicinal. Durante o estudo, 35 pacientes tiveram alta, 28 interromperam o tratamento, 4 mudaram de fornecedor e 2 morreram. Os resultados foram positivos, indicando o cannabis medicinal como uma opção terapêutica para o tratamento da fibromialgia, devendo ser uma opção àqueles pacientes que não tem uma boa resposta a uma terapia padrão. Mostrou-se segura e eficaz,

demonstrando poucos efeitos colaterais e dependência (principalmente comparado a opioides). Nesse estudo demonstra-se a necessidade de mais pesquisas a fim de identificar o efeito do uso de cannabis em outras condições clínicas dentro da fibromialgia, e outros estudos entre outras medicações e o cannabis no tratamento da fibromialgia. (SAGY et al., 2019).

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O seguinte estudo é uma revisão literária a qual sintetiza evidências a respeito do uso de canabinóides em pacientes com fibromialgia. O método de pesquisa definido foi o PICO (*Population, Intervention, Comparison e Outcome*), pois este se mostrou o mais adequado para o objetivo da pesquisa. A população estudada são portadores de fibromialgia, a qual o tratamento medicamentoso baseia-se no uso de canabinóides com objetivo de realizar análise sobre o controle polissintomático da doença, com foco na dor.

Os bancos de dados utilizados foram: “SciELO”, “Pubmed”, “MedLine” e “Lilacs”. Os descritores aplicados foram “Fibromyalgia” AND “Cannabinoids” AND “Pain”. Capítulos de livros texto complementaram a revisão realizada.

Os critérios de inclusão foram estudos primários do tipo clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais publicados entre os anos de 2012 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos com mais de 10 anos da data de publicação e aqueles que abordam temáticas não relacionadas ao quadro doloroso ou sobre mecanismos fisiológicos e farmacológicos dos canabinóides.

A pesquisa bibliográfica iniciou com um total de 70 artigos incluindo todas as bases de dados. Foram excluídos 27 estudos que abordavam a utilização de Canabinóides para sintomas psiquiátricos, doenças autoimunes e pesquisas que discorrem sobre a legalização da medicação. A partir disso, foi realizada leitura completa de 43 artigos. Desses, 14 foram excluídos por viés de seleção e informação. Por fim, 29 foram incluídos para a revisão narrativa.

O objetivo do estudo foi analisar os desfechos relacionados à melhora do quadro doloroso do paciente fibromiálgico.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibromialgia é uma doença crônica caracterizada por dor muscoesquelética, sendo este um dos seus principais e mais incômodos sintomas. A dor afeta a qualidade de vida do paciente

em diferentes áreas, destacam-se o sono não reparador, estresse psicológico, diminuição da produtividade, alteração de humor e memória. Assim, o tratamento tradicional dessa patologia é baseado em medicações como antidepressivos e anticonvulsivantes que, muitas vezes, não se mostram suficientes para melhora plena da qualidade de vida do paciente. Em busca de alternativas, um importante marco para novas alternativas de tratamentos foram os derivados da cannabis, que atuam no sistema endocanabinoídes. Estes são usados com objetivo de suprimir diversos sintomas apresentados pelo paciente com FM já mencionados, com destaque para a dor crônica.

Diante o exposto, o uso de canabinóides, além de apresentar eficácia no controle dos sintomas da doença, se mostra com menor potencial viciante quando comparado aos opióides, por exemplo. Ademais, menos efeitos colaterais são relatados pelos pacientes em estudos publicados nos últimos 10 anos. No que tange a fibromialgia, estudos analisados nesta revisão mostraram-se eficazes para o tratamento da dor e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

São necessários mais estudos do tipo experimental sobre o uso de canabinóides a fim de evidenciar segurança, efeitos clínicos e farmacológicos, em pacientes com FM. Ademais, observa-se a necessidade de mais estudos a fim de determinar outros efeitos nos demais sintomas que tange a FM como fadiga, ansiedade, depressão e sono não reparador. Além disso, a realização de ensaios clínicos com maior amostra de pacientes e por tempo mais prolongado são indispensáveis para melhor nível de evidência sobre o tema.

5 REFERÊNCIAS

BRIDGESTOCK, Clare; RAE, Colin P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 14, n. 11, p. 480–483, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029913002312>>

CAMERON, Erinn C.; HEMINGWAY, Samantha L. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). **Journal of Cannabis Research**, v. 2, n. 1, p. 19, 2020. Disponível em: <<https://j cannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-020-00024-2>>

CHIECHIO, Santina; NICOLETTI, Ferdinando. Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 1, p. 28–34, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489211001925>>

CHINN, Steven; CALDWELL, William; GRITSENKO, Karina. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 4, p. 25, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11916-016-0556-x>>

CLAUW, Daniel J. Fibromyalgia: A Clinical Review. **JAMA**, v. 311, n. 15, p. 1547, 2014. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.3266>>

CLAUW, Daniel J. Fibromyalgia and Related Conditions. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 5, p. 680–692, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619615002438>>

DONK, V. de et al. Na Experimental Randomized Study on the Analgesic Effects off Pharmaceutical- Grade Cannabis in Chronic Pain Patients With Fibromyalgia. Abril 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30585986>

FIZ, Jimena; DURÁN, Marta; CAPELLÀ, Dolors; *et al.* Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, p. e18440, 2011. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0018440>>

GIACOPPO, S., MAZZON, E. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis?. *Neural Regeneration Research*, Messina, Italy, v. 11, n. 12, p. 1896 – 1898, dez. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5270417/>

HABIB, G.; ARTUL, S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29461346>

HARRISON. Princípios de Medicina Interna, 20 e/ AcessMedicina/ McGraw Hill Medical. Disponível em: <<http://accessmedicina.mhmedical.com/book.apx?bookid=2461&isMissingChapter=true>>

HEYMANN, Roberto E.; PAIVA, Eduardo S.; MARTINEZ, José Eduardo; *et al.* Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 467–476, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500417301791>>

KOWAL, Mikael A.; HAZEKAMP, Arno; COLZATO, Lorenza S.; *et al.* Modulation of cognitive and emotional processing by cannabidiol: the role of the anterior cingulate cortex. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, 2013. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00147/abstract>>

LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista Dor**, v. 17, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160012>>

LIN, S.-Y.; CHANG, W.-J.; LIN, C.-S.; *et al.* Serotonin Receptor 5-HT2B Mediates Serotonin-Induced Mechanical Hyperalgesia. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 4, p. 1410–1418, 2011. Disponível em: <<https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.4682-10.2011>>.

MATSUDA, Josie Budag; BARBOSA, Flávia Regina; MOREL, Lucas Junqueira Fernandes; *et al.* Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT2A) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 141–145, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

SAGY, I. *et al.* Safety na Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *Jornal of clinical medicine*. 8,807; doi: 10.3390/jcm8060807, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31195754>

TRATADO DE DOR DA SBED, 1ª.Ed 2017 São Paulo, Atheneu, Vols I e II.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo de; ALMEIDA, Mauro Brito de. The current treatment of fibromyalgia. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 3, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2595-31922018000300255&lng=en&nrm=iso&tlng=en

PERTWEE, Roger G.; CASCIO, Maria Grazia. Known Pharmacological Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and of Four Other Chemical Constituents of Cannabis that Activate Cannabinoid Receptors. *In*: PERTWEE, Roger (Org.). **Handbook of Cannabis**. [s.l.]: Oxford University Press, 2014, p. 115–136. Disponível em: <<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001/acprof-9780199662685-chapter>

QURESHI, Aniqá G; JHA, Saurav K; ISKANDER, John; *et al.* Diagnostic Challenges and Management of Fibromyalgia. **Cureus**, 2021. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/73825-diagnostic-challenges-and-management-of-fibromyalgia>

RIBEIRO, José António Curral. **A cannabis e suas aplicações terapêuticas**. masterThesis, [s.n.], 2014. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4828>

ROCHA, Anita Perpétua Carvalho; KRAYCHETE, Durval Campos; LEMONICA, Lino; *et al.*
Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 94–105, 2007. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942007000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>

VITOR, Aline Oliveira; DA PONTE, Edson Lopes; SOARES, Paula Matias; *et al.*
Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. **RECIIS**, v. 2, n. 1, p. 133/153, 2008.
Disponível em: <<https://www.reciis.iciet.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/830/1472>>

ZHENG, Yizhong. Uniform Lipschitz continuity of the isoperimetric profile of compact surfaces under normalized Ricci flow. **arXiv:2001.0341 null**, 2020. Disponível em:
<<http://arxiv.org/abs/2001.00341>>