

Uso de canabidioides no tratamento da fibromialgia: revisão literária

The use of cannabidiol in the treatment of fibromyalgia: a review

Érica Carla Lage de Oliveira, Lucas Baptista Pereira, Wellington Guimarães de Oliveira

RESUMO

Fibromialgia é uma doença crônica caracterizada por dor generalizada, seu diagnóstico é baseado nos critérios de Fibromialgia do Colégio Americano de Reumatologia. Afeta mais mulheres que homens segundo a Associação Brasileira de Reumatologia. A fisiopatologia dessa enfermidade é pouco conhecida. Um grande corpo de evidências atualmente suporta a presença de canabinóides receptores e ligantes, portanto, um sistema neuromodulador endocanabinóide parece estar envolvido em processos fisiológicos da dor. Existem três tipos de canabidioides: os endocanabidioides, os fitocanabidioides e os canabidioides sintéticos, todos esses se unem aos receptores canabidioides e produzem um efeito positivo na percepção da dor. Artigos das bases de dados: PUBMED, Scielo, BVS e UP TO DATE, no período de 2006 à 2022, ensaios clínicos, artigos de revisão e artigos originais. Foram utilizados 22 estudos sendo: 4 ensaios clínicos randomizados, 11 estudos observacionais e 7 artigos de revisão sistemática. O tratamento da Fibromialgia inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento não farmacológico da fibromialgia é realizado com atividade física aeróbica e terapia cognitivo-comportamental. Farmacologicamente, é levado em conta os possíveis mecanismos fisiopatológicos e a sintomatologia e de forma individualizada. Os óleos de cannabis, THC e CBD, interagem com o sistema endocanabidiode na redução e manejo da dor. A cannabis medicinal foi considerada segura e bem tolerada em paciente fibromiálgico. Encontramos vários artigos que relacionam o uso de Cannabis como alternativa no tratamento de tal condição, observamos que existem algumas limitações para inferir na indicação do uso da substância como adequada no tratamento, apesar de encontrar estudos que indicam melhora significativa no controle da dor e dos transtornos associados à doença.

DESCRITORES: Cannabis; tetrahydrocannabidiol (THC); cannabidiol (CBD) e fibromialgia.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic disease that is characterized by widespread pain, its diagnosis is based on the Fibromyalgia criteria of the American College of Rheumatology. This condition affects more women than men according to the Brazilian Association of Rheumatology. The pathophysiology of this disease is poorly understood. Several mechanisms have been suggested such as central sensitization, suppression of descending inhibitory mechanisms, excessive glial cell activity and neurotransmitter release abnormalities. A large body of evidence currently supports the presence of cannabinoid receptors and ligands, therefore an endocannabinoid neuromodulatory system appears to be involved in various physiological processes of pain. There are

three types of cannabidioids: endocannabidioids, phytocannabidioids (in cannabis plants) and synthetic cannabidioids, all of which bind to cannabidioid receptors and produce a positive effect on pain perception. Articles from these databases: PUBMED, Scielo, VHL and UP TO DATE, published from 2006 to 2022. Clinical trials, review articles and original articles in Portuguese, English and Spanish were included. Twenty-two studies were used: 4 randomized clinical trials, 11 observational studies and 7 systematic review articles. The treatment of Fibromyalgia includes pharmacological and non-pharmacological measures. The non-pharmacological treatment of fibromyalgia is performed, in most cases, aerobic physical activity and cognitive-behavioral therapy, pharmacologically there are several possibilities, always considering the possible pathophysiological mechanisms and symptoms, it must always be performed individually, antidepressants, calcium channel modulators, muscle relaxants and/or analgesics, among other drugs, can be used. Cannabis oils, THC and CBD, interact with the endocannabidioid system in reducing and managing pain. Medical cannabis was considered safe and well tolerated in fibromyalgia patients. This literary review found several articles that relate the use of Cannabis as an alternative in the treatment of such a condition. We observed that there are some limitations to infer the indication of substance use as adequate in the treatment, despite finding studies that indicate significant improvement in the control of pain and disorders associated with the disease, more studies are needed to confirm: the possible impact of Cannabis on pain and other symptoms, usage protocols, THC: CBD concentration, route of administration, dosages, and possible side effects.

KEYWORDS: *Canabis; tetrahydrocannabinol (THC); canabidiol (CBD) and fibromyalgia.*

INTRODUÇÃO

Fibromialgia é uma doença crônica e complexa que se caracteriza por dor generalizada acompanhada de outros transtornos como fadiga, distúrbios do sono, cefaleia e sintomas depressivos.^{1,2} Existe uma associação comorbida entre a fibromialgia e Síndrome Colón Irritado, Cistite Intersticial e transtornos cognitivo. A presença da dor generalizada acompanhada de alodínia e hiperalgesia indica a possível resposta anormal à dor.^{3,4} Não existem testes laboratoriais para a Fibromialgia, e o diagnóstico é baseado nos critérios preliminares de Fibromialgia do Colégio Americano de Reumatologia de 2010.⁵

Essa condição afeta mais mulheres que homens e a Associação Brasileira de Reumatologia estima que na população brasileira há uma prevalência de aproximadamente 3% em mulheres de 30 a 55 anos.⁶

A fisiopatologia dessa enfermidade é pouco conhecida. Vários mecanismos foram sugeridos como sensibilização central, supressão mecanismos descendente inibitório, Atividade excessiva das células gliais e anormalidades de liberação de neurotransmissores.⁷ Além disso, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento resposta do sistema nervoso autônomo forma considerados para explicar a Fibromialgia. Evidências recentes sugerem que a disfunção do sistema resposta ao estresse pode ser crucial para o início dos sintomas da condição.⁸

O tratamento se baseia em educação em dor e medidas para o alívio dos sintomas, mas geralmente resultados obtidos são modestos. Um grande corpo de evidências atualmente suporta a presença de canabinóides receptores e ligantes, portanto,

um sistema neuromodulador endocanabinóide parece estar envolvido em vários processos fisiológicos.⁹

Existem três tipos de canabidióides: os endocanabidióides, os fitocanabidióides (nas plantas canabis) e os canabidióides sintéticos. Todos esses se unem aos receptores canabidióides e produzem um efeito positivo na percepção da dor. O principal componente psicoativo é o Tetrahydrocannabinol (THC) que demonstrou potencial efeito analgésico. Além disso, outro componente também produz potencial efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipsicótico, conhecido como canabidiol (CBD).^{10, 11}

O THC é encontrado em maior quantidade em cigarros de cannabis e é responsável por seus efeitos psicoativos populares: euforia, tontura, e prejuízo na coordenação e memória recente. Efeitos benéficos são vistos no controle da dor, náuseas, ansiedade, insônia, anorexia e espasticidade. CBD apresenta ação antiepiléptica, analgésica, ansiolítica e sedativa, mas com menos efeitos psicoativos. Ambos os fitocanabinóides têm efeitos anti-inflamatórios, o que parece ser maior quando o THC e o CBD atuam juntos.¹²

MÉTODO

Realizada busca de artigos nas bases de dados: PUBMED, Scielo, BVS e na plataforma UP TO DATE, publicados no período de janeiro de 2006 à janeiro de 2022. Foram incluídos ensaios clínicos, artigos de revisão e artigos originais sem restrição de ano, selecionando textos com idiomas em português, inglês e espanhol. As palavras usadas na busca foram: cannabis, Tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e fibromialgia.

RESULTADOS

Durante nossa busca encontramos 36 artigos ao todo nas plataformas pesquisadas. Foram revisados os títulos e resumos das revisões sistemáticas, meta-análises, informes de casos, artigos de revisão literária e ensaios clínicos.

Selecionamos um total de 22 artigos mais relevantes que discutiam a relação entre o uso de canabidióides na fibromialgia e seus efeitos. Dentre eles havia 03 ensaios clínicos randomizados e controlados; 12 estudos observacionais e 8 revisões sistemáticas.

TÍTULO DO ARTIGO	ANO	AUTOR	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS EM RELAÇÃO AO USO DO CANNABIS NA FBM	CONCLUSÃO
Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia 13	2020	Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, Kaye AD, Viswanath O, Urits I.	Revisão sistemática	Fazer uma revisão sistemática das evidências quanto ao uso de derivados canabinóides na FBM e uma revisão da fisiopatologia, diagnóstico e opções de tratamento.	evidências consideradas limitadas. Declaração de posição da Associação Canadense de Reumatologia (2019): a evidência de canabinóides no tratamento de doenças reumatológicas foi inconclusiva.	As evidências do uso de cannabis na FBM são limitadas.
Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life 14	2011	Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M.	Estudo transversal	Descrever os padrões de uso de cannabis e os benefícios em pacientes com FBM. Comparar a qualidade de vida de pacientes com FBM que consumiam cannabis vs que não eram usuários.	A via de administração relatada foi cigarro (54%), oral (46%) e combinada (43%). A quantidade e a frequência do uso foram diferentes. Após 2h de uso de cannabis, os escores EVA reduziram-se significativamente (p,0,001) para a dor e a rigidez, aumento do relaxamento, sonolência e sensação de bem-estar. A pontuação do componente de saúde mental SF-36 foi maior (p,0,05) em usuários de cannabis vs em não usuários.	O uso de cannabis foi associado a efeitos benéficos em alguns sintomas da FBM. São necessários mais estudos sobre a utilidade dos canabinóides em pacientes com FBM, bem como o envolvimento do sistema canabinoide na fisiopatologia dessa condição.

An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia 15	2019	Van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M.	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Testadas 3 variedades comerciais diferentes com conhecimento exato em seu conteúdo: - Bediol (13,4mg THC e 17,8mg CBD) - Bedrocan (22,4mg THC e < 1mg CBD) - Bedrolit (< 1mg de THC e 18,4mg CBD)	Nenhum dos tratamentos teve um efeito maior do que o placebo nos escores de dor espontânea. Em comparação entre os pacientes usuários dos extratos que responderam com diminuição da dor, pacientes que usaram Bediol, tiveram diminuição de forma significativa da dor espontânea em 30%. Bedrocan e Bedrolit tiveram resposta não diferentes do placebo. O limiar de dor à pressão aumentou significativamente em pacientes tratados com Bedrocan e Bediol (alto teor de THC). Bedrolite (alto teor de CBD) foi desprovida de atividade analgésica em qualquer um dos modelos de dor espontânea ou evocada.	THC e o CBD tem interações farmacocinéticas complexas e sinérgicas. Nenhum dos tratamentos testados foi eficaz na redução dos escores de dor espontânea mais do que o placebo. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança (incluindo comportamento viciante) a partir de ensaios clínicos e explorar o papel dos efeitos psicotrópicos na analgesia relatada.
---	------	--	---	--	--	---

A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? 16	2021	Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Alfonso M	Revisão Sistemática e Meta-análise	Revisão Sistemática e Meta-análise (PRISMA) por busca no PubMed, MEDLINE, PubMed Central e Google School	22 artigos foram utilizados para análise do papel da cannabis no tratamento da FBM. Os dois principais compostos da cannabis com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias são o CBD e o THC. Sua proporção determina o efeito em vários sintomas da FBM. Incluídos estudos investigando o uso de nabiximol, dronabinol (análogo sintético do THC), Bedrocan (22,4 mg THC, <1 mg CBD), Bediol (13,4 mg THC, 17,8 mg CBD) e Bedrolite (18,4 mg CBD, <1 mg THC).	Os estudos revisados neste artigo sugerem que a cannabis medicinal é um tratamento seguro e eficaz para a dor na FBM. No entanto, várias limitações em relação à dosagem, duração do tratamento, efeitos adversos, e dependência precisam de mais investigados.
Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia 17	2019	Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V.	Estudo prospectivo observacional	Investigar as características, segurança e eficácia da terapia com cannabis medicinal para a FBM.	Melhora significativa na intensidade da dor e na qualidade de vida geral dos pacientes. Nesta coorte, após 6 meses de terapia com cannabis medicinal, um número substancial de pacientes interrompeu ou diminuiu a dosagem de outros analgésicos. 22,2% dos usuários de opioides reduziram ou cessaram o uso desses medicamentos nos 6 meses de seguimento.	Cannabis medicinal pode ser um tratamento eficaz e seguro para a FBM. Os dados indicam que a cannabis medicinal pode ser uma opção terapêutica promissora para a FBM, especialmente para aqueles que falharam nas terapias farmacológicas padrão.

<p>Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review 18</p>	<p>2021</p>	<p>Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J.</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Responder se a cannabis medicinal é relatada como segura e eficaz para o tratamento da dor e sintomatologia vivenciada por pessoas com FBM.</p>	<p>Das 181 citações identificadas, 10 estudos foram incluídos (total de 1136 pacientes). Houve 3 ensaios clínicos randomizados, 6 estudos observacionais e 1 estudo que comparou o uso no manejo de pacientes com dor crônica vs pacientes com FBM.</p>	<p>A cannabis foi considerada segura e bem tolerada na FBM. Identificaram que a cannabis medicinal pode ser benéfica para alguns pacientes sem comorbidades (problemas cardíacos, renais ou hepáticos, não gestante ou lactantes e transtornos psicóticos) e com FBM. Mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia, que tipo de cannabis é a forma mais eficaz e quais ferramentas de avaliação precisam ser utilizadas para entender como quantificar os resultados clínicos.</p>
---	-------------	--	----------------------------	--	---	--

The Consumption of Cannabis by Fibromyalgia Patients in Israel 19	2018	Habib G, Avisar I.	Estudo observacional transversal	<p>Relatar os hábitos de consumo de cannabis em pacientes com FBM em Israel, avaliando questões demográficas, clínicas e relacionadas à cannabis, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a aquisição de uma licença para o método de cannabis medicinal - quantidade de consumo de cannabis - necessidade de comprar cannabis além do subsídio médico - efeito da cannabis na dor, sono, depressão e ansiedade - efeitos adversos - dependência - o envolvimento dos familiares - tendência a dirigir após o uso de cannabis. 	<p>Aplicado um questionário em 3 grandes grupos de pacientes com FBM usuários do Facebook, em Israel.</p> <p>383 pessoas responderam ao questionário, com média de idade de $42,2 \pm 14,2$ anos.</p> <p>84% relataram consumir cannabis e 44% tinham licença para o uso de cannabis medicinal.</p> <p>A quantidade média por mês de cannabis consumida foi de $31,4 \pm 16,3$g e 80% dos consumidores de cannabis fumaram cannabis pura ou misturada com tabaco.</p> <p>94% relatou alívio da dor 93% relatou melhora na qualidade do sono 87% relatou melhora na depressão 62% relatou melhora na ansiedade. 12% relatou efeitos adversos Apenas 8% relatou dependência.</p> <p>Dos usuários licenciados para o uso de cannabis medicinal, 55% compraram cannabis além do subsídio médico no mercado negro.</p>	<p>O consumo de cannabis entre pacientes com FBM em Israel é muito comum e na maioria das vezes não é licenciado. Quase todos os usuários relataram efeitos favoráveis na dor e no sono, e poucos relataram efeitos adversos ou sensação de dependência da cannabis.</p>
--	------	--------------------	----------------------------------	--	---	--

Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study 20	2021	Fitzcharles, Mary-Ann, et al.	Estudo observacional transversal	Examinar a prevalência e as características do uso de cannabis medicinal em pacientes com FBM.	Total de pacientes= 1000 pacientes com transtornos reumatológicos, dentre eles 117 com FBM. 23,9% usavam cannabis medicinal. 61% dos que usavam cannabis medicinal, tiveram gravidade dos sintomas semelhantes aos que não usavam (sem diferença estatística). A forma de cannabis medicinal mais usada foi em forma de cigarro e recreativa.	Cannabis medicinal foi mais usada em pacientes com FBM, e mais da metade em uso contínuo. O alívio dos sintomas relatados foi substancial. O uso de cannabis medicinal adjuvante pode ser uma consideração de tratamento para alguns pacientes com FBM.
--	------	-------------------------------	----------------------------------	--	---	---

CHARACTERISTICS OF MEDICAL CANNABIS USAGE AMONG PATIENTS WITH FIBROMYALGIA 21	2020	Habib G, Levinger U.	Estudo observacional transversal	Caracterizar o uso de cannabis medicinal entre os paciente com FBM.	<p>Total de pacientes= 101 47% dos participantes pararam qualquer outro tratamento para FBM e 51% reduziram a dose ou o número de outros medicamentos para FBM.</p> <p>A melhora média do sono e da dor foi de pouco mais de 77%. - 36% dos pacientes relataram ganho de peso, enquanto 16% referiram perda de peso - 51% relataram ter “mais tempo livre ao ar livre”.</p> <p>Quase todos os pacientes se recusaram a compartilhar qualquer quantidade de cannabis medicinal com amigos ou familiares, e todos os pacientes recomendaram tratamento de cannabis medicinal para seus entes queridos uma vez que desenvolvessem FBM refratária.</p>	<p>Cannabis medicinal é um tratamento eficaz para a FBM, com quase 0% abandono do tratamento.</p> <p>A quantidade diária média consumida foi relativamente baixa, inferior a 1 grama, e o principal método de consumo foi cigarro.</p> <p>O uso de cannabis medicinal permitiu que quase metade dos pacientes interrompesse qualquer outro tratamento para a FBM e todos os participantes recomendaram o tratamento com cannabis medicinal para seus entes queridos no caso de desenvolverem FBM refratária.</p>
--	------	----------------------	----------------------------------	---	--	--

Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study 22	2020	Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P	Estudo prospectivo observacional	Avaliar qualquer melhora clínica atribuível à adição do tratamento da cannabis medicinal ao tratamento analgésico padrão estável (>3 meses) de pacientes com FBM,	<p>Observou-se melhora significativa no PSQI e no FIQR em respectivamente 44% e 33% dos pacientes.</p> <p>50% apresentaram melhora moderada nas escalas de ansiedade e depressão.</p> <p>O tratamento analgésico concomitante foi reduzido ou suspenso em 47% dos pacientes.</p> <p>Um terço experimentou eventos adversos leves, que não causaram modificações significativas no tratamento.</p>	<p>Este estudo observacional mostra que o uso de cannabis medicinal adjuvante oferece uma possível vantagem clínica em pacientes com FBM, especialmente naqueles com disfunções do sono</p> <p>Outros estudos são necessários para confirmar esses dados, identificar subgrupos responsivos de cannabis medicinal de pacientes com FBM e estabelecer a posologia e duração mais adequadas da terapia.</p>
---	------	--	----------------------------------	---	---	---

Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019) 23	2020	Cameron EC, Hemingway SL.	revisão sistemática e meta-análises	Analisar a literatura sobre cannabis no período de 2015 a 2019.	Foram identificados 5 estudos envolvendo 827 participantes que utilizaram 6 tipos de tratamentos diferentes.	Embora os estudos revisados sugiram superficialmente que a cannabis medicinal é um tratamento seguro e eficaz para dor de FBM, algumas limitações metodológicas impedem uma conclusão definitiva sobre o uso de canabinoides para o tratamento da dor em pacientes com FBM neste momento.
Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study 24	2019	Yassin M, Oron A, Robinson D.	Estudo observacional cruzado	Avaliar a possível alívio da dor lombar em pacientes com FBM e em uso da terapia da cannabis medicinal.	A terapia analgésica com oxycodona, naloxona e duloxetina levou a uma pequena melhora em relação ao status da linha de base EVA. A adição de terapia medicinal com cannabis permitiu uma melhora significativamente maior em todos os auto-relatos dos pacientes em 3 meses após o início do Terapia medicinal com cannabis e a melhoria foi mantida em 6 meses.	Este estudo de observacional demonstra uma vantagem do uso de cannabis medicinal em pacientes com dor lombar em comparação com a Terapia analgésica estudada. Outros estudos clínicos randomizados devem avaliar se esses resultados podem ser generalizados para a população em geral.

Cannabidiol Product Dosing and Decision-Making in a National Survey of Individuals with Fibromyalgia 25	2022	Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA.	Análise secundária de um estudo transversal	investigar a tomada de decisão em torno de escolhas de produtos CBD, padrões de uso e dosagem.	Total de pacientes= 878, divididos em relação ao uso pregresso de THC-canabis no último ano. Os participantes do grupo dos pacientes com uso de THC-canabis usaram vias de administração por inalação com muito mais frequência do que aqueles que não o fizeram (39,8% vs 7,1%). Os participantes que utilizam as vias de administração por inalação relataram maior alívio dos sintomas do que aqueles que utilizam apenas vias de não inalação.	A investigação revela a variabilidade das práticas de dosagem de produtos CBD para FBM, e como o uso pregresso de THC influencia o uso do produto CBD. Futuros ensaios clínicos devem investigar os benefícios potenciais de produtos de CBD botânicos de baixa dose (<50MG).
The Effects of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Trial 26	2010	Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	Avaliar a segurança e eficácia da nabilona, um canabinoide sintético, sobre perturbação do sono na FBM.	Total de pacientes= 29 indivíduos completaram o estudo. Embora o sono tenha melhorado tanto pela amitriptilina quanto pela nabilona, a nabilona foi superior à amitriptilina (diferença do Índice de Gravidade da Insônia 3,2; intervalo de confiança de 95% de 1,2 a 5,3). Nabilone foi marginalmente melhor na tranquilidade (Diferença do questionário de Avaliação do Sono de Leeds 0,5 [0,0 –1,0]), mas não na vigília (diferença de 0,3). Não foram observados efeitos sobre dor, humor ou qualidade de vida.	Nabilona é eficaz na melhoria do sono em pacientes com FM e é bem tolerada. Nabilona de baixa dose dada uma vez por dia na hora de dormir pode ser considerada como uma alternativa à amitriptilina. São necessários ensaios mais longos para determinar a duração do efeito e para caracterizar a segurança a longo prazo.

Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia 27	2018	Habib G, Artul S.	Observacional retrospectiva	Avaliar o efeito do tratamento com cannabis bmedicinal em pacientes com FBM.	Melhora significativa em todos itens avaliados no FIQR. Redução significativa da dose ou o tipo de medicação que haviam tomado antes do tratamento cannabis medicinal	O tratamento com cannabis medicinal teve um efeito favorável significativo em pacientes com FBM, com poucos efeitos adversos.
Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial 28	2020	Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Determinar o benefício de um óleo de cannabis rico em tetrahidrocanabinol (THC) nos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com FBM	Total de paciente= 17 divididos em 2 grupos (uso cannabis e outro com placebo) O grupo de cannabis apresentou melhora significativa nas pontuações. O grupo placebo apresentou melhora significativa no escore de "depressão".	Os fitocanabinóides podem ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para reduzir os sintomas e aumentar a qualidade de vida dos pacientes com FBM. Estudos futuros ainda são necessários para avaliar os benefícios a longo prazo, e estudos com diferentes variedades de canabinóides.

Cannabinoids for fibromyalgia 29	2016	Walitt, Brian, et al.	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança dos canabinóides para os sintomas da FBM em adultos.	Nenhum estudo relatou a proporção de participantes experimentando pelo menos 30% ou 50% de alívio da dor ou que melhoraram muito. Nenhum estudo forneceu evidência de primeiro ou segundo nível (qualidade alta a moderada) para um resultado de eficácia, tolerabilidade e segurança. Não houve diferenças significativas em relação ao placebo observadas para fadiga e depressão (evidência de qualidade muito baixa). Nenhum estudo relatou eventos adversos graves durante o período de ambos os estudos	Não há evidências convincentes, imparciais e de alta qualidade sugerindo que a nabilona seja valiosa no tratamento de pessoas com FBM. A tolerabilidade da nabilona foi baixa em pessoas com FBM.
Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series 30	2021	Mazza M.	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia e os eventos adversos do tratamento de cannabis medicinal de curto e longo prazo para FBM	Melhorias significativas ($p < 0,01$) foram observadas em Escala visual da dor, Índice de Incapacidade de Oswestry, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, após em 1 mês, 3 meses e após 12 meses. A terapia foi interrompida por 17 pacientes (48,6%) devido a Efeitos colaterais não graves de acordo com o FDA.	Cannabis medicinal pode representar um tratamento alternativo para pacientes com FBM que não respondem à terapia convencional. No entanto, sua aplicação pode ser limitada pela incidência de Efeitos colaterais não graves.
Are cannabinoids effective for fibromyalgia? 31	2018	Rocco M, Rada G.	Revisão sistemática	Extraír dados das revisões sistemáticas, reanalisar dados de estudos primários e gerar uma tabela de resumo dos achados.	Identificaram quinze revisões sistemáticas, incluindo dois estudos randomizados em geral.	Não está claro se os canabinóides têm algum benefício na FBM. Por outro lado, estão associados a efeitos adversos frequentes.

Delta9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief 32	2006	Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R.	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia do delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) administrado por via oral na dor induzida eletricamente, reflexo axonal e variáveis psicométricas.	O delta 9-THC não teve efeito sobre o reflexo axônico, enquanto a dor eletricamente induzida foi significativamente atenuada após doses de 10-15 mg de delta 9-THC. A dor registrada diariamente dos pacientes com FM foi significativamente reduzida	Não se pode afirmar que delta 9-THC é uma droga analgésica. No entanto, uma subpopulação de pacientes com FBM relatou benefício significativo da monoterapia com delta 9-THC. O reflexo axônico não foi afetado quando induzido eletricamente, mas a percepção de dor diminuída, o que sugere um modo central de ação do canabinoide.
--	------	--	---------------------	---	---	---

Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey 33	2021	Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA.	observacional	Entender melhor as taxas de uso de canabidiol, motivos de uso e descontinuação, comunicação com profissionais de saúde sobre o uso do canabidiol e percepções de eficácia e segurança do CBD entre pessoas com FBM.	<p>Total de pacientes = 2.701, principalmente nos Estados Unidos. 38,1% relataram nunca usar CBD, 29,4% relataram uso passado de CBD 32,4% relataram uso atual de CBD. Aqueles que usam CBD normalmente o fazem devido ao alívio inadequado dos sintomas, enquanto aqueles que não usam CBD normalmente citam preocupações de segurança como motivo para não usar o CBD.</p> <p>2/3 dos participantes divulgaram o uso de CBD ao seu médico, embora apenas 33% tenham solicitado aconselhamento médico sobre o uso de CBD. Os participantes usaram o CBD para vários sintomas relacionados à FM (mais comumente dor) e geralmente relataram melhora leve a muito nos domínios dos sintomas.</p> <p>Cerca de metade dos participantes relataram efeitos colaterais, que geralmente eram menores.</p>	o uso de CBD é comum entre pessoas com FBM, e os resultados sugerem que muitos se beneficiam do uso de CBD em vários domínios de sintomas. Os médicos devem discutir o uso do CBD com pacientes com FBM, e estudos futuros são necessários para avaliar rigorosamente o valor terapêutico do CBD para os sintomas da FBM.
---	------	---	---------------	---	---	---

Eficacia de los cannabinoídes en la fibromialgia: revisión de la literatura 34	2021	Mayorga Anaya HJ, Torres Ortiz MP, Flórez Valencia DH, Gomezese Ribero OF.	Revisão literária	Realizado revisão sistemática nas bases de dados de MEDLINE, PUBMED.	Obtiveram um total de 110 referências, sendo selecionados 50 mais relevantes.	Permitiu observar o panorama sobre o cannabis e seu uso na FBM; Observou a escassa Literatura disponível sobre o tema e a dificuldade que isso gera para inferir os efeitos tanto positivos como negativos do cannabis medicinal no manejo da dor, insônia, ansiedade e os transtornos de humor nos pacientes fibromiálgicos.
---	------	--	-------------------	--	---	---

FIGURA 2. Características numéricas (média) dos escores das estimativas de depressão e segundo o Inventário de Beck para o grupo I (n=16) e o grupo II (n=15).

DISCUSSÃO

O tratamento da Fibromialgia inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento não farmacológico da fibromialgia é realizado, na maioria dos casos, pela de educação do paciente, atividade física aeróbica supervisionada e terapia cognitivo-comportamental. Segundo o estudo da Cochraine Review sobre a influência do exercício físico no tratamento da fibromialgia concluiu que existe uma evidente moderada a forte de que a melhora da capacidade aeróbica repercute na melhora dos pontos dolorosos da fibromialgia.³⁵

Em relação as medidas farmacológicas, existem uma série de possibilidades, sempre levando em conta os possíveis mecanismos fisiopatológicos e a sintomatologia apresentada pelo paciente como dor, depressão, insônia etc. Sempre deve ser realizado de forma individualizada, podendo-se utilizar antidepressivos, moduladores dos canais de cálcio, relaxantes musculares e/ou analgésicos, entre outros fármacos. Segundo meta-análise realizada por Garcia-Campayo et al. sobre a eficácia dos tratamentos utilizados na fibromialgia, dos 594 artigos encontrados na literatura, apenas 33 ensaios clínicos foram incluídos no estudo. Destes, 21 utilizaram fármacos, e onze deles utilizaram antidepressivos. A amitriptilina foi testada em 7 ensaios, e a duloxetina, em 2. Além da amitriptilina e da duloxetina, outros

antidepressivos como a fluoxetina, a milnaciprana, e vários outros fármacos incluindo a ciclobenzaprina, a gabapentina, a pregabalina e o tramadol, foram testados em estudos controlados e demonstraram respostas promissoras no alívio de sintomas da fibromialgia.³⁶

Os óleos de cannabis, THC e CBD, interagem com o sistema endocanabidiode para a redução e manejo da dor, o que pode oferecer melhor qualidade de vida para os pacientes com dor neuropática crônica.

Segundo Chaves et. al, a dor na fibromialgia contém múltiplas etiologias (sensibilização central, resposta alterada ao estresse, estado pró-inflamatório, atividade anormal dos neurotransmissores, neuropatia periférica de fibras finas e pré-disposição genética). O uso de cannabis medicinal pode atuar de diferentes maneiras. O uso de canabidióides reduzem a dor, e outros processos fisiológicos e fisiopatológicos, através de mecanismos variados, envolvendo os receptores no organismo. O sistema endocanabidiodes contém os receptores canabidióides (CB1 e CB2), as substâncias endocanabidióides e as enzimas biosintéticas e catabólicas. A forma ativa dos endocanabidióides atuam no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, modulando a dor. No seu estudo ele cita que existe grande evidencia que os receptores endocanabidióides

participam na modulação dos neurotransmissores, assim com a serotonina, dopamina e outros.²⁸

Na revisão literária realizada por Kurlyandchik I et al, concluiu que a cannabis medicinal foi considerada segura e bem tolerada. Entretanto, devido à diversidade de cultivares de cannabis e preparados, é necessária mais investigação para cada droga/forma de dosagem de cannabis usada na pesquisa e condições clínicas. Os principais efeitos colaterais da cannabis produtos são devidos aos efeitos do THC, e esses efeitos são amplificado quando consumido através de métodos com absorção mais rápida como fumar em comparação com o oral.¹⁸

Em relação a melhora do quadro de dor, houve alguns estudos que demonstraram melhora significativa. O estudo realizado por Fiz et al. onde usaram a escala visual de dor EVA de 100 mm antes e 2 h após o consumo de Cannabis, observou-se uma redução média da dor de 37,1 mm ($p < 0,001$). (14) Já no estudo realizado por Habib et al, usaram o questionário de qualidade de vida na fibromialgia e relatou redução da dor a partir de um média 9,39 – 0,94 (7–10) a 3,88 – 1,98 (1–7) ($p < 0,001$).²¹

Habib e Avisar usaram um questionário online anônimo avaliar os efeitos da cannabis em pacientes com Fibromialgia e descobriram que 94% dos usuários de cannabis experimentaram melhora da dor.¹⁹ Sagy et al. usaram a escala numérica de dor de 0-10 e descobriram que intensidade da dor reduzida de uma mediana de 9,0 na linha de base para 5,0 no seguimento de 6 meses ($p < 0,001$).¹⁷

Yassin et al. avaliou a dor lombar da FMS usando a escala visual de dor de 1-10 e relataram uma redução da dor de 8,1 – 1,4 na linha de base para 5,3 – 1,3 após o tratamento de 3 meses e 3,3 – 2,2 após o tratamento de 6 meses ($p < 0,0001$).²⁴

Nos estudos randomizados controlados duplo cego, Van de Donk et al concluiu que o uso de cannabis medicinal não demonstrou efeito sobre a dor espontânea ou ao estímulo elétrico. Porém houve uma melhora estatisticamente relevante da dor por pressão em relação ao uso de placebo, e paciente que usaram uma concentração maior de TCH obtiveram uma diminuição de 30% na pontuação basal de dor espontânea em relação ao placebo. O autor recomenda que haja mais estudos para determinar os efeitos do tratamento ao longo prazo, as possíveis interações com outras medicações e resposta analgésica ao longo prazo.¹⁵

No estudo realizado pelo Ware et al, comparou-se o uso de nabilona e a amitriptilina em 29 pacientes fibromiálgico com distúrbio do sono. Os resultados mostraram que o uso de nabilona foi significativamente superior ao uso de amitriptilina para o tratamento de insônia em paciente com fibromialgia, mas não houve diferença significativa para o tratamento de dor nesses pacientes.²⁶

Apesar de que estudos demonstrem efeitos positivos nos sintomas da Fibromialgia, os estudos analisados apresentam limitações que impede a consideração que a cannabis poderia ser uma opção de tratamento generalizado para todos os casos. Entre as limitações levantadas nesta revisão literária encontra-se: a diversidade de formas de administração dos canabinoides, falta de controle nas concentrações e efeito-concentração, não está evidente a relação de dependência à substância com o uso

regular nestes pacientes, a segurança no uso da substância em paciente com comorbidades como história de psicose, alterações cardíacas, grávidas, transtornos hepáticos ou renais.

CONCLUSÃO

Fibromialgia é uma doença crônica e complexa que apresenta dor crônica generalizada acompanhada de vários outros transtornos. Esta revisão literária encontrou vários artigos que relacionam o uso de Cannabis como alternativa no tratamento de tal condição. Observamos que existem algumas limitações para inferir na indicação de uso da substância como adequada no tratamento. Apesar de encontrar estudos que indicam melhora significativa no controle da dor e dos transtornos associados à doença, mais estudos são necessários para confirmar o possível impacto da Cannabis na dor e outros sintomas. Além disso, é importante identificar qual variedade da planta com suas proporções de THC para CBD, regime de dosagem ou forma de administração são apropriados para várias sintomatologias. Devido às falhas nas opções de tratamento disponíveis para pessoas com Fibromialgia, mais investigações sobre cannabis para esta condição são garantidas e valem a pena.

REFERÊNCIAS

1. Doebl S, Macfarlane GJ, Hollick RJ. "No one wants to look after the fibro patient". Understanding models, and patient perspectives, of care for fibromyalgia: reviews of current evidence. *Pain*. 2020;161(8):1716-25.
2. Neumeister MW, Neumeister EL. Fibromyalgia. *Clin Plast Surg*. 2020;47(2):203-13.
3. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513-27.
4. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2020; 6541798.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:600-10.
6. Martinez JE, Paiva ES, Rezende MC. EpiFibro (Brazilian Fibromyalgia Registry): Data on the ACR classification and diagnostic preliminary criteria fulfillment and the follow-up evaluation. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017; 57(2):129–33.
7. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726–734.
8. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 216.
9. Pacher P, Ba'tkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389–462.
10. Ko GD, Bober SL, Mindra S, Moreau JM. Medical cannabis - The Canadian perspective. *J Pain Res*. 2016;9:735-44.
11. Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J*.

- 2009;11(1):109-19.
12. Correia-da-Silva G, Fonseca B, Soares A, Teixeira N. Cannabis e canabinoides para fins medicinais. *Rev Portuguesa Farmacoterapia* 2019;11(1):21-31.
 13. Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, Kaye AD, Viswanath O, Urits I. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34(3):617-631.
 14. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011;6(4):e18440.
 15. Van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 2019;160(4):860-869.
 16. Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Alfonso M. A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus* 2021;13(8):e17332.
 17. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J Clin Med* 2019;8(6):807.
 18. Kuryandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Altern Complement Med* 2021;27(3):198-213.
 19. Habib G, Avisar I. The Consumption of Cannabis by Fibromyalgia Patients in Israel. *Pain Res Treat* 2018;2018:7829427.
 20. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Sampalis JS, Shir Y, Cohen M, Starr M, Häuser W. Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 130(3):115-119.
 21. Habib G, Levinger U. [CHARACTERISTICS OF MEDICAL CANNABIS USAGE AMONG PATIENTS WITH FIBROMYALGIA]. *Harefuah* 2020;159(5):343-348.
 22. Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 123(1):53-59.
 23. Cameron EC, Hemingway SL. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015-2019). *J Cannabis Res* 2020;2(1):19.
 24. Yassin M, Oron A, Robinson D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 116(1):13-20.
 25. Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA. Cannabidiol Product Dosing and Decision-Making in a National Survey of Individuals with Fibromyalgia. *J Pain* 2022;23(1):45-54.
 26. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(2):604-10.
 27. Habib G, Artul S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2018;24(5):255-258.
 28. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med* 2020;21(10):2212-2218.
 29. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7(7):CD011694.
 30. Mazza M. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. *J Cannabis Res* 2021;3(1):4.
 31. Rocco M, Rada G. Are cannabinoids effective for fibromyalgia? *Medwave* 2018;18(1):e7154.
 32. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1269-76.
 33. Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA. Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *J Pain* 2021;22(5):556-566.
 34. Mayorga Anaya HJ, Torres Ortiz MP, Flórez Valencia DH, Gomezese Ribero OF. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review. *Colomb. J. Anesthesiol* 2021;49(4).
 35. Busch AJ, Barber K.A.R., Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003786
 36. Garcia-Campayo J, Magdalena J, Magallón R, Fernández-García E, Salas M, Andrés E. A meta-analysis of the efficacy of fibromyalgia treatment according to level of care. *Arthritis Res Ther* 2008;10(4):R81