

Cannabis incrementa qualidade de vida em pacientes com fibromialgia: uma série de casos

Ana Carolina Ruver-Martins, Luana Busanello, Iara Natália Afonso Florentino, Natalia Regina Souza da Silva, Martha Isabel Correa Portilla, Andrés Mojoli Le Quesne, Osvaldo Haider Júnior, Francisney Pinto Nascimento*

Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica. Programa de Mestrado em Biociências, Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, PR, Brasil.

Histórico do artigo

Recebido em: 19/09/2023

Aceito em: 13/08/2024

Palavras-chave:

fibromialgia; dor crônica; tratamento da fibromialgia; extrato de canabinoides; série de casos

Keywords:

fibromyalgia; chronic pain; fibromyalgia treatment; cannabinoid extract; case series

RESUMO

A fibromialgia é uma condição de difícil tratamento, com opções terapêuticas limitadas e não específicas, focando principalmente no controle dos sintomas, especialmente da dor. Os medicamentos convencionais têm eficácia limitada e estão associados a efeitos adversos que levam à baixa adesão dos pacientes. Diante desse cenário, há uma necessidade de encontrar uma terapia apropriada para a fibromialgia, e a terapia baseada em canabinóides parece ser uma possibilidade viável. Este estudo é uma série de casos que investigou o efeito de duas diferentes doses dos canabinoides delta-9-tetrahydrocannabinol e canabidiol sobre o impacto da fibromialgia no dia a dia das pacientes, a dor, gravidade de insônia e depressão. Quatro pacientes com idade média de 40 anos, com diagnóstico de fibromialgia com a dor como principal sintoma limitante e resistente ao tratamento foram tratadas com um extrato contendo canabinoides por um período de cinco meses. Nossos resultados demonstram que o uso de canabinoides pode ser eficaz para redução do impacto global da fibromialgia, bem como redução de alguns sintomas específicos, como a dor e a capacidade laboral. Este é um passo importante para o entendimento sobre a eficácia dos canabinoides na fibromialgia como alternativa de tratamento.

Cannabis improves quality of life in patients with fibromyalgia: a case series

ABSTRACT

Fibromyalgia is a difficult condition to treat, with limited and non-specific therapeutic options, focusing mainly on controlling symptoms, especially pain. Conventional medications have limited efficacy and are associated with adverse effects that lead to low patient adherence. Given this scenario, there is a need to find an appropriate therapy for fibromyalgia, and cannabinoid-based therapy appears to be a viable possibility. This study is a series of cases that investigated the effect of two different doses of the cannabinoids delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the impact of fibromyalgia on patients' daily lives, pain, severity of insomnia and depression. Four patients with an average age of 40 years, diagnosed with fibromyalgia with pain as the main limiting symptom and resistant to treatment, were treated with an extract containing cannabinoids for a period of five months. Our results demonstrate that the use of cannabinoids can be effective in reducing the global impact of fibromyalgia, as well as reducing some specific symptoms, such as pain and work capacity. This is an important step towards understanding the effectiveness of cannabinoids in fibromyalgia as an alternative treatment.

1. Introdução

A fibromialgia (FM) é um distúrbio polissintomático caracterizado por dor crônica generalizada, fadiga, alterações do sono e comorbidades psiquiátricas, especialmente depressão e ansiedade (1,2). Este conjunto de sintomas leva à incapacidade de realização de tarefas diárias, afetando negativamente a qualidade de vida e as interações psicossociais dos pacientes acometidos (3). Segundo um estudo epidemiológico realizado em Sergipe, dentre as doenças reumatológicas, a FM é a terceira com maior

* Autor correspondente: francisney.nascimento@unila.edu.br (Nascimento F.P.).

prevalência, sendo estimada sua ocorrência em até 2 a 7% da população mundial, sendo para este estudo encontrada uma prevalência de 2,5% (4, 5). Adicionalmente, a FM exibe uma maior frequência no sexo feminino (3-8%) em comparação com o sexo masculino (1,5%-2,5%). Sua incidência aumenta com o avançar da idade, sendo a idade média de início dos sintomas entre 30 e 50 anos (1,6).

A fisiopatologia desse distúrbio ainda é pouco esclarecida, no entanto, sabe-se que fatores inflamatórios, deformidades ou danos teciduais não devem estar envolvidos na sua patogênese (1,7). Acredita-se que ocorra sensibilização central a estímulos e alterações na via inibitória descendente da dor (8). É proposto que o estresse físico e mental contribua para a fisiopatologia da FM, visto que muitos pacientes associam fatores estressantes, como abuso, traumas ou rotinas conturbadas ao início ou piora do seu quadro clínico. Nesse sentido, é proposto que nos pacientes com fibromialgia exista uma disautonomia, ou seja uma resposta inadequada do sistema nervoso autônomo frente às demandas ambientais (9). O tratamento atual para a FM é limitado e não-específico, baseando-se no controle sintomático, especialmente da dor. Para isso, os principais medicamentos utilizados incluem analgésicos, opioides fracos, relaxantes musculares, antidepressivos e anticonvulsivantes (3,7). Embora diversos avanços terapêuticos tenham sido recentemente desenvolvidos, a eficácia limitada e os efeitos adversos como náusea, vômito, sonolência, tontura, cefaleia, constipação, entre outros, têm resultado na baixa adesão dos pacientes (4). Há, portanto, necessidade de novas abordagens terapêuticas que impactem na melhora da qualidade de vida do paciente, e que, preferencialmente, apresentem poucos ou nenhum efeito adverso incapacitante (3,7,10).

Recentemente, tem sido estudado o envolvimento do sistema endocanabinoide (SEC) na fisiopatologia da FM, sugerindo uma deficiência clínica de endocanabinoides nos pacientes acometidos por este distúrbio (11–15). O SEC é composto por moléculas sinalizadoras endógenas (endocanabinoides), dois principais receptores metabotrópicos, CB₁ e CB₂, além de enzimas de síntese e degradação. A modulação do SEC é realizada endogenamente por endocanabinoides, tais como, anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (14,16). Além disso, os receptores CB₁ e CB₂ do SEC podem ser modulados por fitocanabinoides produzidos pela planta *Cannabis sativa*, como o cannabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (14,16).

A planta *Cannabis sativa* (*C. sativa*) é composta por mais de 120 fitocanabinoides, do quais o THC e o CBD são os majoritariamente produzidos pela planta, e também são os mais estudados até o momento. Estas duas substâncias possuem efeito anti-inflamatório, analgésico, regulador do humor, indutor do sono e outros. Os fitocanabinoides desempenham seus efeitos no organismo através dos receptores endógenos CB₁ e CB₂, tornando a *C. sativa* uma alternativa promissora para o manejo da dor crônica e, portanto, diversos estudos vêm sendo realizados para avaliar o possível papel da terapia com cannabis medicinal no tratamento de condições dolorosas, como a FM (4,17,18).

Diante desse contexto, considerando o potencial da *C. sativa* para tratamento de dor crônica e as características incapacitantes da fibromialgia, hipotetizou-se que um tratamento com extrato oral contendo os canabinoides THC e CBD pode reduzir o impacto da fibromialgia no dia a dia das pacientes, e por consequência refletir em melhora na qualidade de vida. Isso porque a redução da incapacidade física, influência em alguns fatores de desempenho laboral, melhora da dor, humor e sono, refletem também no bem estar e pode ser relacionado a qualidade de vida das pacientes. Portanto, este estudo avaliou os efeitos terapêuticos de um extrato de *Cannabis sativa* na dor, qualidade de vida, insônia e depressão em pacientes com FM.

2. Material e métodos

2.1 Pacientes

O estudo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob CAAE 44770921.3.0000.0107 e conduzido no Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica (LCP) da Universidade Federal da Integração Latino-americana (UNILA). Os critérios de inclusão adotados foram: I) diagnóstico prévio de fibromialgia; II) idade >18 anos, confirmadamente não gestante (teste de beta-HCG negativo); III) manifestação clínica dolorosa associada a fibromialgia; IV) assinar o TCLE. Foram excluídos indivíduos que possuíam: I) indicação médica negativa para participação do estudo; II) presença de qualquer condição que não permita que o protocolo siga de forma segura; III) gestação ou amamentação; IV) faziam uso de canabinoides por qualquer via de administração; V) tinham histórico ou tinham parentes de primeiro grau com histórico de psicose.

2.2 Protocolo do estudo

O produto experimental foi um extrato oleoso de *Cannabis sativa* contendo THC 15mg/mL e CBD 15mg/mL, produzido pela Associação Brasileira Cannabis Esperança (ABRACE) de João Pessoa, Paraíba. O produto foi diluído em azeite de oliva extravirgem para as concentrações: 1) THC:CBD 5:5mg/mL e 2) THC:CBD 10:10mg/mL. As pacientes foram divididas aleatoriamente de tal forma que: 2 pacientes receberam a dose de 5mg/dia de THC/CBD e 2 pacientes receberam a dose de 10 mg/dia de THC/CBD, pela via oral, durante cinco meses.

As pacientes foram avaliadas nas seguintes semanas pós-tratamento: 2 (T₁), 4 (T₂), 9 (T₃), 17 (T₄) e 20 semanas (T₅), a partir da linha de base (T₀). Como desfecho primário, foi avaliado o impacto da fibromialgia no cotidiano das pacientes, utilizando o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), que avalia capacidade funcional, status de trabalho, distúrbios psicológicos, sintomas físicos e dolorosos do paciente; quanto maior o impacto da doença, maior será o escore encontrado. (19), e como desfechos secundários a análise da dor, pela utilização do Questionário de Dor McGill (MPQ), questionário que permite caracterizar e discernir os componentes afetivo, sensitivo e avaliativo da dor, obtendo informações qualitativas e quantitativas a partir de descrições verbais (20), análise dos sintomas depressivos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI), um questionário de auto-relato que permite determinar a severidade de episódios depressivos, quanto mais severo o impacto, maior o escore encontrado (21), e análise da insônia pela escala Índice de Gravidade de Insônia (IGI), que avalia a percepção do paciente quanto a gravidade de insônia, sendo que escores maiores determinam maior percepção de gravidade da insônia (22).

Todas as ferramentas utilizadas consistiram em questionários autoaplicáveis, validados em língua portuguesa. Cada avaliação foi realizada em ambiente reservado e foi mantido sigilo da identidade das pacientes. Os dados clínicos foram registrados em uma ficha clínica do paciente e tabulados na base de dados eletrônica Microsoft Office Excel, Windows, por dois pesquisadores.

3. Resultados

Quatro voluntárias do sexo feminino foram recrutadas em um centro de atendimento terciário à saúde, na especialidade de reumatologia, todas tendo a dor difusa como

sintoma incapacitante e resistente ao tratamento convencional. Paciente 1, 50 anos de idade, afrodescendente, casada, do lar, estudo fundamental incompleto, renda familiar de até dois salários mínimos, com diagnóstico de fibromialgia e depressão há cinco anos e em tratamento com fluoxetina, amitriptilina, gabapentina e dipirona. Paciente 2, 37 anos de idade, branca, casada, profissional autônoma, ensino médio completo, renda familiar de até dois salários mínimos, com diagnóstico de fibromialgia há 7 meses e depressão a mais de um ano e em tratamento com fluoxetina, amitriptilina, gabapentina e dipirona. Paciente 3, 40 anos de idade, branca, solteira, trabalhadora remunerada, ensino superior completo, renda familiar de até 20 salários mínimos, com histórico de diagnóstico de fibromialgia sem comorbidades há 6 anos e em tratamento com pregabalina. Paciente 4, 34 anos de idade, branca, casada, trabalhadora remunerada, ensino superior completo, renda familiar de até 20 salários mínimos, com histórico de diagnóstico de fibromialgia e depressão há 5 anos e em tratamento com pregabalina e duloxetina.

Na avaliação global dos efeitos do tratamento com extrato de Cannabis, todas as pacientes apresentaram melhora, demonstrada pela redução da pontuação numérica do parâmetro global FIQ ao longo do tratamento experimental. Esses resultados indicam que houve redução na percepção do impacto da fibromialgia no dia a dia das pacientes. Todas as pacientes apresentaram melhoras desde a segunda semana de tratamento (T₁), com variações ao longo dos meses, entretanto, todas mantiveram escores menores do que a avaliação basal após cinco meses de tratamento (Tabela 1). Pontualmente, as pacientes 2 e 4 foram as que apresentaram uma melhora mais expressiva e diminuíram em média 50% de seus *scores* no FIQ, quando comparado ao período antes do tratamento (T₀) e após o final do estudo (T₅) (Tabela 1). A variação média dos escores ao longo do período de tratamento (T₁ até T₅) para as pacientes 1, 2, 3 e 4 foi de 46,81 pontos, 29,22 pontos, 46,68 pontos e 42,94 pontos de redução, sendo este dado importante para inferir o impacto da fibromialgia no dia a dia das pacientes e por consequência em sua qualidade de vida.

Além disso, a mesma ferramenta demonstrou melhora na capacidade funcional das pacientes, ou seja, os menores escores apresentados após o tratamento indicam que o tratamento diminuiu a disfunção física para realização das atividades da vida diária, como por exemplo executar as tarefas domésticas ou de lazer. Nesse sentido, a paciente 2 teve uma redução de cerca de 6 pontos após o tratamento, que representa 90% de melhora comparado ao seu estado basal, sendo essa melhora clinicamente significativa. As pacientes 1, 3 e 4 também tiveram melhora na capacidade funcional, com redução de 33,4%, 54,6% e 46,2%, respectivamente, na pontuação após o tratamento (Tabela 1).

Na categoria bem-estar do FIQ que determina a autopercepção da paciente em relação ao seu estado geral, ou seja, o quanto elas conseguiram se sentir bem, as pacientes 2, 3 e 4 manifestaram redução de 7,14, 8,57 e 2,86 pontos, respectivamente, que representam melhora de 71%, 86% e 33%, respectivamente, na sua percepção de bem estar (Tabela 1). Por outro lado, a paciente 1, ao se comparar os valores medidos antes (T₀) e ao final do tratamento (T₅), não demonstrou melhora. No entanto, ao se analisar os demais intervalos do estudo (T₁, T₂, T₃ e T₄) a paciente apresenta uma média de redução de até 7,14 pontos, que significa até 67% de melhora na sua percepção de bem estar.

Tabela 1 - Resposta clínica de pacientes com fibromialgia ao tratamento com extrato de Cannabis sativa, sobre o impacto da doença no dia-a-dia. Os resultados são expressos em escores individuais obtidos pelas pacientes em cada avaliação e a média (desvio padrão) das avaliações basais e após 5 meses de tratamento. Para todos os domínios do teste, escores menores indicam menor impacto do item avaliado sobre o dia-a-dia. FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire.

Pacientes	Dose	Parâmetros do FIQ	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	Média T ₁ - T ₅
PACIENTE 1	5 mg/dia	GLOBAL (0-100)	74,72	40	46,67	45	40,9	61,48	46,81 (±8,65)
		Capacidade Funcional (0-10)	5	4	2,66	4	3,33	3,33	3,46 (±0,56)
		Bem - estar (0-10)	10	2,86	2,86	4,29	2,86	10	4,57 (±3,1)
		Faltas no Trabalho (0-10)	5,72	7,15	7,15	5,72	5,72	7,15	6,58 (±0,78)
		Capacidade de Trabalho (0-10)	8	2	5	6	5	5	4,6 (±1,52)
		Dor (0-10)	8	5	5	6	6	8	6 (±1,22)
		Fadiga (0-10)	8	5	7	4	4	5	5 (±1,22)
		Rigidez (0-10)	5	4	1	3	3	5	3,2 (±1,48)
		Sono (0-10)	8	5	8	6	3	8	6 (±2,12)
		Ansiedade (0-10)	9	3	5	3	4	5	4 (±1)
Depressão (0-10)	8	2	3	3	4	5	3,4 (±1,14)		
PACIENTE 2	5 mg/dia	GLOBAL (0-100)	88,95	17,66	12,53	13,33	65,62	36,96	29,22 (±22,63)
		Capacidade Funcional (0-10)	6,66	4,66	0,67	1,33	2,33	0,67	1,93 (±1,67)
		Bem - estar (0-10)	10	0	2,86	0	10	2,86	3,14 (±4,1)
		Faltas no Trabalho (0-10)	4,29	0	0	0	4,29	1,43	1,14 (±1,86)
		Capacidade de Trabalho (0-10)	10	1	1	1	7	2	2,4 (±2,61)
		Dor (0-10)	10	5	3	2	7	7	4,8 (±2,28)
		Fadiga (0-10)	10	1	1	1	7	9	3,8 (±3,9)
		Rigidez (0-10)	8	1	1	1	1	3	1,4 (±0,89)
		Sono (0-10)	10	3	1	1	10	5	4 (±3,74)
		Ansiedade (0-10)	10	1	1	5	10	5	4,4 (±3,71)
Depressão (0-10)	10	1	1	1	7	1	2,2 (±2,68)		
PACIENTE 3	10 mg/dia	GLOBAL (0-100)	64,66	53,62	27,53	64,33	41,86	46,1	46,68 (±13,7)
		Capacidade Funcional (0-10)	3,66	3,33	0,67	2,33	2	1,66	2 (±0,97)
		Bem - estar (0-10)	10	4,29	2,86	10	2,86	1,43	4,28 (±3,34)
		Faltas no Trabalho (0-10)	0	0	0	0	0	0	0 (±0)
		Capacidade de Trabalho (0-10)	8	5	1	10	2	5	4,6 (±3,51)
		Dor (0-10)	6	5	4	6	3	4	4,4 (±1,14)
		Fadiga (0-10)	9	7	6	8	7	7	7 (±0,71)
		Rigidez (0-10)	7	5	3	7	4	5	4,8 (±1,48)
		Sono (0-10)	5	7	3	10	5	7	6,4 (±2,61)
		Ansiedade (0-10)	8	9	3	7	8	8	7 (±2,34)
Depressão (0-10)	8	8	4	4	8	7	6,2 (±2,05)		
PACIENTE 4	10 mg/dia	GLOBAL (0-100)	91,9	41,52	43,1	20,1	58	52	42,94 (±14,42)
		Capacidade Funcional (0-10)	4,33	4,66	2,66	0,67	2,33	2,33	2,53 (±1,42)
		Bem - estar (0-10)	8,58	2,86	1,43	1,43	5,72	5,72	3,43 (±2,16)
		Faltas no Trabalho (0-10)	10	0	0	0	0	0	0 (±0)
		Capacidade de Trabalho (0-10)	10	3	4	1	5	5	3,6 (±1,67)
		Dor (0-10)	10	4	9	3	5	5	5,2 (±2,28)
		Fadiga (0-10)	10	8	10	4	8	7	7,4 (±2,2)
		Rigidez (0-10)	10	5	3	3	8	5	4,8 (±2,05)
		Sono (0-10)	9	5	5	3	8	8	5,8 (±2,17)
		Ansiedade (0-10)	10	4	4	2	9	8	5,4 (±2,97)
Depressão (0-10)	10	5	4	2	7	6	4,8 (±1,92)		

3.1. O tratamento com extrato de C. sativa pode influenciar indicadores individuais de desempenho laboral em pacientes com fibromialgia

Na categoria do questionário FIQ relacionada às faltas no trabalho, vale considerar a ocupação de cada paciente, sendo a paciente 1 do lar, paciente 2 autônoma com trabalho manual e as pacientes 3 e 4 remuneradas. Nesse sentido foram considerados os indicadores de faltas no trabalho devido à fibromialgia, capacidade de trabalhar e fadiga. Dentre as pacientes com trabalho remunerado, a paciente 4 apresentou a máxima pontuação antes do tratamento (10 pontos), ou seja, não conseguiu comparecer ao trabalho nenhum dia na última semana antes de iniciar o tratamento devido aos sintomas da fibromialgia. Após duas semanas de tratamento, houve redução para zero pontos, ou seja manteve até o final do estudo, ou seja não houve impossibilidade de comparecer ao

trabalho devido à doença durante os cinco meses de tratamento. Por outro lado, a paciente 3 não necessitou faltar no trabalho ao longo de todo o estudo. Ademais, a paciente 2 exibiu uma diminuição de 2,86 pontos nessa categoria, que representa melhora de 66% no geral, o que indica que conseguiu realizar os trabalhos manuais mais dias na semana, enquanto a paciente 1 teve variação de dias que foi possível desempenhar suas atividades do lar entre 5,72 e 7,15 pontos ao longo do tratamento (Tabela 1). Esses dados se relacionam com o impacto da fibromialgia em relação a sua capacidade de realizar os afazeres laborais e possivelmente com a mudança na sua capacidade funcional, ou seja, a autopercepção da sua incapacidade física.

Adicionalmente, na categoria capacidade de trabalhar do FIQ, as pacientes 2 e 4 demonstraram uma considerável redução neste quesito (diminuição de 8 e 5 pontos, respectivamente, que representam melhora de 80% e 50% na percepção individual, respectivamente). As pacientes 1 e 3 apresentaram redução de 3 pontos antes do tratamento e ao final do tratamento, que corresponde a melhora média de 37% (Tabela 1). Já na categoria relacionada à fadiga, foi observada uma redução de 3 pontos para as pacientes 1 e 4 após o tratamento, enquanto as pacientes 2 e 3 apresentaram redução de 2 pontos (Tabela 1).

Esses dados demonstram que as pacientes passaram a sentir menor impacto da doença na sua capacidade de realizar tarefas laborais, e faz relação com a capacidade funcional das pacientes demonstradas na tabela 1.

3.2 Variações nos efeitos do extrato de *C. sativa* na dor em pacientes com fibromialgia

Nas manifestações da dor avaliadas através do FIQ, três pacientes apresentaram uma redução no impacto do sintoma. As pacientes 3 e 4 apresentaram redução de 3 e 5 pontos, que correspondem a 30% e 50% de melhora respectivamente. Por sua vez, a paciente 1 apresentou uma diminuição ao início do tratamento, e posteriormente o score se manteve no nível basal (T_0) até o final do estudo (Tabela 1). Sobre a categoria de rigidez, também relacionada à dor, as pacientes 2 e 4 reduziram 5 pontos na escala ao final do tratamento, que indica uma melhora de 62% e 50% nas pontuações respectivamente, enquanto a paciente 3 teve uma redução de 2 pontos e a paciente 1 manteve-se com a mesma percepção de rigidez (Tabela 1).

Com relação ao Questionário de Dor McGill, a paciente 1 apresentou redução de até 26 pontos, chegando a uma diferença de 13 pontos no escore ao final do tratamento, (Tabela 2). A paciente 2 teve redução de até 36 pontos ao longo do estudo, com aumento de 2 pontos acima do seu estado basal após cinco meses. A paciente 3 apresentou redução de até 13 pontos com diferença de 3 pontos ao final do tratamento e a paciente 4 apresentou redução de até 34 pontos, sendo a redução de 15 pontos ao final do estudo.

Tabela 2. Resposta clínica de pacientes com fibromialgia ao tratamento com extrato de *Cannabis sativa*, sobre a insônia, depressão e dor. Os resultados são expressos em escores individuais obtidos pelas pacientes em cada avaliação e a média (desvio padrão) das avaliações durante os 5 meses de tratamento. Escores menores indicam menor gravidade do sintoma avaliado. IGI = Índice de Gravidade de Insônia; Beck = Inventário de Beck para Depressão; McGill = Questionário de dor McGill.

PACIENTE	DOSAGEM	QUESTIONÁRIOS	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	Média T ₁ - T ₅
1	5 mg/dia	IGI (0 - 28)	14	8	5	1	3	8	5 (±3,08)
		Beck (0 - 63)	25	31	12	15	14	19	18,2 (±7,59)
		McGill - Global (0 - 78)	49	31	23	23	32	36	29 (±5,79)
2	5 mg/dia	IGI (0 - 28)	24	0	0	0	13	1	2,8 (±5,72)
		Beck (0 - 63)	25	0	0	0	25	0	5 (±11,18)
		McGill - Global (0 - 78)	56	46	24	20	53	58	40,2 (±17,21)
3	10 mg/dia	IGI (0 - 28)	16	11	5	11	7	8	8,4 (±2,61)
		Beck (0 - 63)	16	5	3	7	19	11	9 (±6,32)
		McGill - Global (0 - 78)	34	26	21	29	32	31	27,8 (4,44)
4	10 mg/dia	IGI (0 - 28)	21	4	1	1	3	4	2,6 (±1,52)
		Beck (0 - 63)	38	13	3	1	5	3	5 (±4,69)
		McGill - Global (0 - 78)	61	29	51	27	53	46	41,2 (±12,34)

3.3. Variações nos efeitos do extrato de *C. sativa* nos sintomas psiquiátricos e condições de sono relacionados à fibromialgia

O tratamento experimental proporcionou redução dos sintomas de insônia, avaliados pelo IGI, que avalia a percepção da paciente em relação a sua dificuldade em adormecer, manter o sono, despertar, e a interferência da insônia no dia a dia da paciente. Foi demonstrado redução nas pontuações das 4 pacientes em 6, 23, 8 e 17 pontos, respectivamente (Tabela 2). Esses dados demonstram que as pacientes reduziram sua percepção em relação à gravidade da insônia, especialmente as pacientes 2 e 4 com melhora de 96% e 81%, respectivamente.

Na categoria de impacto do sono do FIQ, a paciente 2 teve uma redução de 5 pontos na percepção desse sintoma, que corresponde a melhora de 50%, enquanto as outras pacientes se mantiveram com escores constantes ou até 2 pontos para mais ou para menos (Tabela 1).

Com relação às condições psiquiátricas de ansiedade e depressão, no questionário FIQ, três pacientes mantiveram-se igual ou diminuíram discretamente o sintoma. De forma pontual, a 1 teve uma redução de 4 pontos na percepção ansiedade e 3 pontos na percepção da depressão. A paciente 2 apresentou uma redução de 5 pontos na ansiedade e 9 pontos na depressão e a paciente 4 teve redução de 2 pontos na ansiedade e 4 pontos na depressão (Tabela 1). Sobre o Inventário de Depressão de Beck, a paciente 1 reduziu 6 pontos em seu score após o tratamento, a paciente 2 teve redução de 25 pontos, a paciente 3 redução de 5 pontos e a paciente 4 redução de 35 pontos. (Tabela 2). Nesse sentido, vale destacar que a ferramenta BDI permite categorizar a gravidade dos sintomas depressivos, sendo que escores abaixo de 10 pontos indicam que a paciente não possui depressão ou possui depressão leve, até 18 pontos apresentam depressão leve a moderada, até 29 pontos depressão moderada a grave e acima de 30 pontos depressão grave (21). Para as pacientes deste estudo, todas as pacientes tinham sinais de depressão, sendo que as pacientes 1 e 2 estavam com classificação de depressão moderada por este questionário, a paciente 3 apresentou depressão leve e a paciente 4 depressão grave. Ao final, os escores representam mudança no estadiamento da depressão, sendo que as pacientes 2 e 4 passaram para estadiamento sem depressão ou depressão leve.

4. Discussão

A fisiopatologia da FM não é totalmente compreendida. Sugere-se atualmente que a predisposição genética, eventos estressantes, mecanismos periféricos e cognitivo-emocionais coparticipam com a subjetividade da dor e outros sintomas. Por conta disto, os tratamentos usualmente empregados se mostram pouco eficazes pois necessitam abordar diferentes aspectos que influenciam no cotidiano do paciente, como seu condicionamento físico, condições psicológicas e sua percepção e modulação da dor, percepções e entendimento da doença, disposição e dedicação para melhora da sintomatologia mais frequente, entende-se que podem se manifestar de maneira diferente em cada paciente acometido (8,9).

No presente estudo, investigamos os efeitos de um extrato de *C. sativa* no impacto da FM no cotidiano, refletindo na qualidade de vida de quatro pacientes, moradoras da cidade de Foz do Iguaçu (PR), Brasil. Para isso, nos valem da principal ferramenta que avalia o impacto da fibromialgia (FIQ), o qual avalia diferentes parâmetros do dia-a-dia das pacientes, incluindo sua capacidade física para execução de tarefas domésticas, laborais, de lazer sua percepção em relação a capacidade de sentir bem estar, à percepção da dor, da rigidez muscular, da percepção de sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão, nível de insônia, dentre outros fatores. Esse conjunto de itens avaliados, refletem no dia a dia da paciente e em seu nível de incapacidade gerado pela doença. Portanto, pode ser refletido em sua qualidade de vida, já que quanto maior o impacto de cada item no dia a dia, ou quanto maior o impacto global da doença, maior o impacto em sua qualidade de vida.

Na avaliação global do impacto da fibromialgia, o desfecho primário deste estudo, as quatro pacientes apresentaram melhora global ao final do tratamento e em pelo menos uma das categorias avaliadas pelo FIQ. Este é o mais importante instrumento para avaliação das implicações da doença em várias áreas da vida do paciente, e pode, assim, em um estudo clínico, avaliar o potencial terapêutico de diferentes intervenções (19). Em concordância com nossos achados, um estudo retrospectivo israelense descobriu melhorias significativas em todos os parâmetros do FIQ (23). De forma adicional, um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo utilizando um óleo de cannabis rico em THC em pacientes com FM demonstrou melhora significativa no FIQ, tanto na pontuação global quanto nas categorias de “bem-estar”, “dor”, “capacidade de trabalhar” e “fadiga” (17). Em nossa pesquisa, mesmo com número reduzido de pacientes avaliadas, as pacientes relataram melhoras nestas mesmas categorias, juntamente com melhora nas categorias “faltas no trabalho” e “rigidez”. A observação de melhora nas categorias referentes às capacidades laborais de indivíduos acometidos pela FM deve ser levada em conta, pois estudos anteriores já indicaram que até 50% de pacientes com FM apresentam níveis de incapacidade suficientemente graves para impedi-los de buscar, continuar ou retomar um emprego, além de dificuldades em realizar as atividades e lidar com as jornadas de trabalho, sendo a fadiga um dos sintomas que influenciam negativamente na capacidade laboral (24–27).

Os resultados obtidos nesse estudo podem ser explicados considerando-se que a FM é uma condição complexa de dor crônica, caracterizada por hiperalgia e alodinia generalizada, podendo afetar todo o corpo do indivíduo (8,9), e que o sistema endocanabinoide desempenha um papel importante na modulação da dor e da resposta ao estresse. A modulação da dor por canabinoides é possivelmente mediada tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto na periferia, desempenhando importante papel na redução da hiperalgia e alodinia. Os fitocanabinoides presentes na *C. sativa* exercem seus efeitos sobre o organismo através dos receptores canabinoides CB₁, presente majoritariamente

no SNC e em níveis moderados na periferia, e receptores canabinoides CB₂, presente nos terminais nervosos periféricos e em maior número em células relacionadas ao sistema imunológico. Nesse sentido, um estudo pré-clínico demonstrou que a inibição dos receptores CB₁ em camundongos promoveu um quadro de hiperalgesia induzida no trato gastrointestinal (28). Por outro lado, em outro estudo, a ativação seletiva do CB₁ periférico demonstrou suprimir o disparo elevado de aferentes primários, referente ao mecanismo periférico de percepção da dor (29). Já os receptores CB₂ periféricos demonstraram que sua ativação estimula a liberação de opioides endógenos, resultando em redução do comportamento nociceptivo (30). Deste modo, é importante investigar uma possível via de sinalização semelhante nos seres humanos, envolvendo os receptores canabinoides na analgesia mediada pelos fitocannabinoides presentes na *C sativa*.

No que se refere especificamente à dor, foi observado que as pontuações na avaliação da dor ao longo do estudo, tanto na escala de McGill quanto na categoria dor do FIQ tiveram variações discretas. Corroborando com esse resultado, um estudo de 2010 que avaliou os efeitos da nabilona, um canabinoide sintético semelhante ao THC, na dor e qualidade de vida, também não constatou diferenças significativas (31). Ainda, em concordância com nossos achados, outro estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado em 2019, demonstrou melhoras discretas, em torno de 30%, na percepção da dor após o uso de cannabis vaporizada para tratamento da fibromialgia (10). Por outro lado, a administração de Sativex, medicamento à base de THC e CBD, em pacientes com dor da artrite reumatoide têm demonstrado melhorias significativas na dor (32). Portanto, o resultado encontrado em nosso estudo pode ser devido à dose de canabinoides utilizada.

Adicionalmente, o quadro da FM frequentemente encontra-se associado com comorbidades psiquiátricas, como depressão, ansiedade e transtornos do sono. Estima-se uma prevalência de 43% de depressão, e mais de 90% dos pacientes com FM tem relatado problemas de sono. Estas comorbidades provavelmente influenciam a resposta ao tratamento, a tolerabilidade e a segurança das intervenções (33–35). Nesse sentido, nosso estudo demonstrou que todas as pacientes apresentaram uma expressiva melhora da insônia com o tratamento experimental. Corroborando com este achado, um estudo realizado por Ware *et. al*, 2010, que investigou os efeitos da nabilona sobre a qualidade do sono de pacientes com FM, demonstrou que a nabilona apresentou maior efeito sobre o sono comparado com o antidepressivo amitriptilina. Estes achados sugerem um importante papel dos fitocannabinoides sobre o sono.

Em relação à depressão e ansiedade, a literatura demonstra o impacto dessas condições no agravamento dos sintomas relacionados à FM (34). Em nosso estudo, 50% das pacientes demonstraram melhoras do sintoma de depressão. Adicionalmente, as participantes deste estudo não relataram efeitos adversos persistentes. Apenas uma das quatro pacientes relatou uma dificuldade de concentração e memória durante o primeiro mês de tratamento, o que reduziu com o uso continuado. O baixo índice de efeitos adversos graves é importante para aumentar a adesão das pacientes ao tratamento, visando a melhora dos diferentes aspectos da doença e da qualidade de vida (36).

5. Considerações Finais

Nossos resultados são importantes indicativos de que a administração oral de canabinoides têm potencial como alternativa de tratamento para a fibromialgia, melhorando fatores que interferem no dia a dia do paciente. No entanto, devemos considerar as limitações de uma série de casos com apenas quatro pacientes, sem cegamento ou grupo placebo. Além disso, seria importante utilizar outras ferramentas

específicas para avaliação da qualidade de vida.

Em conclusão, nossos dados corroboram e estendem os dados da literatura, demonstrando que derivados da C sativa possuem capacidade para aliviar alguns sintomas e impactos causados pela FM, embora sejam necessários ensaios clínicos controlados por placebo, especialmente a longo prazo para confirmar e ampliar esses dados.

6. Conflito de Interesses

ACRV possui uma empresa de serviços farmacêuticos para área de Cannabis Medicinal. FPN é sócio de uma clínica focada em atendimento a pacientes sob tratamento com Cannabis. Os demais autores declaram não possuir conflitos de interesse real ou potencial.

7. Referências

1. Arnold LM, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain*. 2019; 20 (6): 611-628.
2. Wolfe F, Schumaker J, Jamal S, Castrejon I, Gibson KA, Srinivasan S, et al. Diagnosis of Fibromyalgia: Disagreement between fibromyalgia criteria and clinician-based fibromyalgia diagnosis in a university clinic. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71 (3): 343-351.
3. Safakish R, Ko G, Salimpour V, Hendin B, Sohanpal I, Loheswaran G, et al. Medical cannabis for the management of pain and quality of life in chronic pain patients: A prospective observational study. *Pain Med*. 2020; 21 (11): 3073-3086.
4. 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): 53-59.
5. Silveira LT, et al. Perfil epidemiológico e qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia nos serviços de Reumatologia em Aracaju-SE. *Research, Society and Development*. 2023;12(4): e28212441297.
6. Wan B, et al. Gender-stratified prevalence of psychiatric and pain diagnoses in a primary care patient sample with fibromyalgia. *Pain Med*. 2019; 20 (11):2129-2133.
7. Mazza M. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. *J Cannabis Res*. 2021; 3(1): 1-18.
8. Bourke SL, et al. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacol Ther*. 2022; 240: 108216
9. Sarzi-Puttini P, et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (11): 645-660
10. 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): 860–9.
11. Dalle Carbonare M, et al. A saturated N-acylethanolamine other than N-palmitoyl ethanolamine with anti-inflammatory properties: a neglected story. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20: 26-34
12. Gerra MC, et al. A family-based study to identify genetic biomarkers of fibromyalgia: Consideration of patients' subgroups. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39: 144-152.

13. Kaufmann I, et al. Anandamide and neutrophil function in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33(5): 676-685.
14. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016; 1(1): 154-165.
15. Stensson N, et al. Alterations of anti-inflammatory lipids in plasma from women with chronic widespread pain—a case control study. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 1-9.
16. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16(1): 9-29.
17. 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 Medicine (United States)*. 2020; 21(10): 2212–8.
18. Atzeni F, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37(Suppl 116): 3-10
19. Marques AP, et al. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*. 2006; 46: 24-31.
20. Pimenta CA, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP*. 1996; 30: 473-483.
21. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996; 78(2): 490-8.
22. Castro LS. Adaptação e validação do Índice de Gravidade de Insônia (IGI): Caracterização Populacional, Valores Normativos e Aspectos Associados. 2011 [accessed 2024 mai 7]. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/23193>.
23. Habib G, Artul S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018 Aug 1;24(5): 255–8.
24. Henriksson CM, Liedberg GM, Gerdle B. Women with fibromyalgia: work and rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2005; 27(12): 685-694.
25. Mukhida K, Carroll W, Arseneault R. Does work have to be so painful? A review of the literature examining the effects of fibromyalgia on the working experience from the patient perspective. *Can J Pain*. 2020; 4(1): 268-286
26. Palstam A, Mannerkorpi K. Work Ability in Fibromyalgia: An Update in the 21st Century. *Curr Rheumatol Rev*. 2017; 13(3).
27. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999; 42(1): 76-83
28. Shen L, Yang XJ, Qian W, Hou XH. The role of peripheral cannabinoid receptors type 1 in rats with visceral hypersensitivity induced by chronic restraint stress. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(3): 281–90
29. Kelly S, Dunham JP, Donaldson LF. Sensory nerves have altered function contralateral to a monoarthritis and may contribute to the symmetrical spread of

- inflammation. *European Journal of Neuroscience*. 2007; 26(4): 935–42.
30. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(8): 3093-8
 31. 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.
 32. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45(1): 50–2.
 33. Catalá P, Gutiérrez L, Écija C, Peñacoba C. Pathological Cycle between Pain, Insomnia, and Anxiety in Women with Fibromyalgia and its Association with Disease Impact. *Biomedicines*. 2023; 11(1).
 34. Ramiro F de S, Júnior IL, Silva RCB da, Montesano FT, Oliveira NRC de, Diniz REAS, et al. Investigação do estresse, ansiedade e depressão em mulheres com fibromialgia: Um estudo comparativo. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54(1): 27–32.
 35. Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The prevalence of psychiatric and chronic pain comorbidities in fibromyalgia: An action systematic review. Vol. 51, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2021. p. 166–74.
 36. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 27(1): 149–58.