

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI
ÂNIMA EDUCAÇÃO
NATALIA NAZARIO DE SOUZA LANDIN
MELINA VILAS BOAS PIOVEZAN

**O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SEU POTENCIAL MODULADOR DAS
DORES CRÔNICAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA REABILITAÇÃO
FISIOTERAPÊUTICA**

São José dos Campos/SP

2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI
ÂNIMA EDUCAÇÃO
NATALIA NAZARIO DE SOUZA LANDIN
MELINA VILAS BOAS PIOVEZAN

**O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SEU POTENCIAL MODULADOR DAS
DORES CRÔNICAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA REABILITAÇÃO
FISIOTERAPÊUTICA**

Revisão Narrativa

Projeto de pesquisa
apresentado ao Curso de
Fisioterapia, da Universidade
Anhembi Morumbi da Ânima
Educação, como requisito para
aprovação na disciplina de TCC.
Orientador (a): Dr. Manoel
Carneiro de Oliveira Junior

São José dos Campos

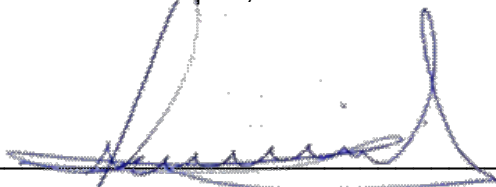
2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI
ÂNIMA EDUCAÇÃO
NATALIA NAZARIO DE SOUZA LANDIN
MELINA VILAS BOAS PIOVEZAN

**O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SEU POTENCIAL MODULADOR DAS
DORES CRÔNICAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA REABILITAÇÃO
FISIOTERAPÊUTICA**

Revisão Narrativa

São José dos Campos, 4 de dezembro 2023.



Prof. Dr. Manoel Carneiro de Oliveira Junior, Dr.
Universidade Anhembi Morumbi

RESUMO

O sistema endocanabinoide e seu potencial modulador da homeostase dos sistemas do corpo humano vem sendo estudado no mundo e principalmente no Brasil com mais ênfase atualmente. Todavia, sua performance de modulação na dor crônicas primárias e secundária pode e deve ser mais explorado na reabilitação fisioterapêutica da fibromialgia. O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa exploratória sobre o sistema endocanabinóide e seu potencial modulador de dor na fibromialgia, e sobre o uso dentro da reabilitação fisioterapêutica clínica. A metodologia foi o Método de Abordagem, onde foram empregados materiais relevantes acerca do tema “Sistema endocanabinóide na reabilitação da fibromialgia”, cujas fontes foram livros técnicos, publicações de órgãos nacionais e internacionais, revistas e artigos científicos, para realização de análise de dados qualitativa como: Google acadêmico, Bireme, Scielo, LILACS e MedLine, na ordem periódica de 2013 a 2023. Resultados na modulação da dor crônica apontaram uma proposta muito discutida atualmente e de grande controvérsia, compreendendo o uso de compostos advindos do metabolismo da planta *Cannabis sativa* (popularmente conhecida como maconha) como uma possibilidade para o tratamento das dores crônicas. Concluímos que nos 32 artigos selecionados a modulação do sistema endocanabinoide tem impacto na modulação da dor. E o papel potencial dos canabinóides endógenos na patogênese da fibromialgia, necessita ser maior estudado na prática clínica envolvendo um número maior de pessoas em estudo randomizado com método quantitativo.

Palavras-chave: Sistema endocanabinoide. Fisioterapia. Dor crônica.

ABSTRACT

The endocannabinoid system and its potential to modulate the homeostasis of human body systems has been studied around the world and especially in Brazil with more emphasis today. However, its modulation performance in primary and secondary chronic pain can and should be further explored in the physiotherapeutic rehabilitation of fibromyalgia. The objective of this work was to carry out exploratory research on the endocannabinoid system and its potential to modulate pain in fibromyalgia, and on its use within clinical physiotherapeutic rehabilitation. The methodology was the Approach Method, where relevant materials were used on the topic “Endocannabinoid system in fibromyalgia rehabilitation”, whose sources were technical books, publications from national and international bodies, magazines and scientific articles, to carry out qualitative data analysis such as: Google Scholar, Bireme, Scielo, LILACS and MedLine, in periodic order from 2013 to 2023. Results in the modulation of chronic pain pointed to a proposal that is currently much discussed and highly controversial, comprising the use of compounds arising from the metabolism of the Cannabis sativa plant (popularly known as marijuana) as a possibility for treating chronic pain. We concluded that in the 32 articles selected, modulation of the endocannabinoid system has an impact on pain modulation. And the potential role of endogenous cannabinoids in the pathogenesis of fibromyalgia needs to be further studied in clinical practice involving a larger number of people in a randomized study with a quantitative method.

Keywords: Endocannabinoid system. Physiotherapy. Chronic pain.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DA FIBROMIALGIA.....	7
1.2 IMPACTOS NA SAÚDE MUNDIAL E NACIONAL.....	8
1.3 ETIOLOGIA DA FIBROMIALGIA.....	8
1.4 DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA.....	8
1.5 PROGNÓSTICO DA FM.....	9
1.6 MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS PARA MODULAR SINTOMAS DA FM.....	9
1.7 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E POTENCIAL MODULADOR DOS SINTOMAS DA FM.....	11

2 OBJETIVO.....16

3 METODOLOGIA.....16

3.1 METODO DE ABORDAGEM.....	16
3.2 METODO DE PROCEDIMENTO.....	16
3.3 TÉCNICAS.....	16

4 RESULTADOS.....17

4.1 NA MODULAÇÃO DA DOR CRÔNICA.....	17
4.2 RESULTADOS NA MODULAÇÃO DA DOR NA FIBROMIALGIA.....	18

5. CONCLUSÃO.....19

6. REFERENCIAS.....20

INTRODUÇÃO

1.1 Definição da Fibromialgia

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2011), a fibromialgia (FM) é uma condição que se caracteriza por dor muscular generalizada, crônica (dura mais de três meses), mas que não apresenta evidência de inflamação nos locais de dor. Ela é acompanhada de sintomas típicos, como sono não reparador (sono que não restaura a pessoa) e cansaço. Pode haver também distúrbios do humor como ansiedade e depressão, e muitos pacientes queixam-se de alterações da concentração e de memória. [24]

De acordo com Deepan S. Dalal (2018), para profissionais de saúde; a fibromialgia é uma doença não articular não inflamatória comum, mal compreendida, caracterizada por dor generalizada (às vezes intensa); sensibilidade generalizada dos músculos, áreas ao redor de inserções tendíneas e tecidos moles adjacentes; rigidez muscular; fadiga; confusão mental; transtorno do sono; e diversos outros sintomas somáticos.[27]

Clauw DJ, (2014) define que, A fibromialgia (FM) ou síndrome da fibromialgia é caracterizada por dor crônica, fadiga, perturbações do sono e sintomas funcionais. A sua etiopatogênese e os critérios de diagnóstico e classificação são ainda objeto de debate e, por conseguinte, as estratégias de tratamento.[1] A Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011), relata no artigo [24] que o motivo pelo qual algumas pessoas se queixam e desenvolvem fibromialgia e outras não, ainda é desconhecido. Podendo apenas afirmar, segundo eles, que não se discute, se a dor do paciente é real ou não. Hoje, com técnicas de pesquisas que permitem ver o cérebro em funcionamento em tempo real, confirmou-se que os pacientes estão sentindo a dor que referem. [24]. Apesar de ser extremamente limitante, Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: (2016), a fibromialgia é considerada benigna, ou seja, ela não causa ataque cardíaco, AVC, câncer ou perda de vida. [17]

1.2 Impactos na saúde mundial e nacional

Conforme o Gran JT (2003) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011), a FM é bastante comum, afetando 2,5% da população mundial, sem diferenças entre nacionalidades ou condições socioeconômicas. No Brasil está presente em cerca de 2% a 3% das pessoas. Acomete 7% mais mulheres que homens e costuma surgir entre os 30 e 55 anos. Porém, existem casos em pessoas mais velhas e também em crianças e adolescentes. Na América do Norte e na Europa tem uma prevalência estimada de 0,5% a 5,8% [2]

1.3 Etiologia da fibromialgia

Conforme a Sociedade Brasileira de Reumatologia, no artigo [24], a etiologia da FM ainda não está totalmente esclarecida, mas a principal hipótese é que pacientes com FM apresentam uma alteração da percepção da sensação de dor. [24] Para Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al (2021), isso é apoiado por estudos em que visualizam o cérebro desses pacientes em funcionamento, e também porque pacientes com FM apresentam outras evidências de sensibilidade do corpo, como no intestino ou na bexiga. Alguns pacientes com FM desenvolvem a condição após um gatilho, como uma dor localizada maltratada, um trauma físico ou uma doença grave [3]. O sono alterado, os problemas de humor e concentração parecem ser causados pela dor crônica, e não ao contrário. [1] A interrupção do estágio 4 do sono pode contribuir para sua manifestação, bem como o estresse emocional. A fibromialgia pode ser deflagrada por infecção viral ou qualquer outra infecção sistêmica (p. ex., doença de Lyme ou, talvez, infecção por COVID-19) ou por algum evento traumático, mas o tratamento antiviral ou antibiótico adicional ou prolongado não é indicado porque não é eficaz.[3] ‘

1.4 Diagnóstico da fibromialgia

Conforme o artigo [24], o diagnóstico de FM é eminentemente clínico, com a história, exame físico e exames laboratoriais. As condições sintomatológicas podem ser semelhantes justificando uma necessidade de complementação dessas identidades patológicas através da tecnologia como exames de imagens das áreas anatômicas afetadas. Não há alteração dos exames que indicam

inflamação, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa. Exames de imagem devem ser interpretados com muito cuidado, pois nem sempre os achados da radiologia são a causa da dor do paciente. A FM pode aparecer em pacientes que apresentam outras doenças reumáticas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, e muitas vezes dificulta uma completa melhora destes pacientes. [24]

Segundo, Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: (2016) a rigidez e dor na fibromialgia começam com frequência gradual, difusamente e com qualidade dolorosa. A dor é disseminada e pode piorar com fadiga, esforço muscular ou uso excessivo [17]

Os pacientes geralmente têm vários sintomas somáticos. A fadiga é comum, assim como os distúrbios cognitivos, como dificuldade de concentração e uma sensação geral de confusão mental. Muitos pacientes também apresentam sintomas da síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, enxaqueca ou dores de cabeça de origem tensional. Parestesias podem estar presentes, geralmente bilateralmente e muitas vezes migratórias. [25] Os sintomas podem ser exacerbados por estresse ambiental ou emocional, transtorno do sono, trauma, exposição à umidade ou ao frio, ou por um médico, familiar ou amigo que transmita para o paciente a mensagem incorreta de que “isso é coisa da sua cabeça”. [3] Os pacientes tendem a estar estressados, tensos, ansiosos, fatigados e, em alguns casos, depressivos. Não é incomum que os pacientes sejam perfeccionistas de alto desempenho. Exame físico é inexpressivo, exceto que áreas específicas e esparsas do músculo (pontos de sensibilidade) frequentemente são dolorosas à palpação. As áreas sensíveis não apresentam edema, eritema ou calor; esses achados devem sugerir outro diagnóstico.[17]

1.5 Prognóstico da FM

No Manual MSD (2022) versão para profissionais de saúde, revisado por Deepan S. Dalal, a fibromialgia tende a ser crônica, mas pode remitir espontaneamente se o estresse diminuir. Ela pode recidivar com intervalos frequentes. O prognóstico funcional costuma ser favorável para os pacientes tratados com um

programa abrangente e de suporte, mas algum grau dos sintomas tende a persistir. O prognóstico pode ser pior se houver transtorno de humor sobreposto que não é abordado. [27]

1.6 Medicamentos mais utilizados para modular sintomas da FM

O Brasil é recordista mundial em prevalência de transtornos de ansiedade, sendo que 9,7% da população sofre com o problema. Ao todo são 18,6 milhões de pessoas. O Brasil foi apontado como o país que mais consome Clonazepam (princípio ativo do Rivotril) em volume. O Rivotril é utilizado, entre outros fins, para amenizar os sintomas da ansiedade, mas pode causar ansiedade [21]

Conforme Golan, D. E. (2014), os benzodiazepínicos (BZ) são fármacos capazes de ativar a via inibitória gabaérgica do sistema nervoso central (SNC) e desta forma pode provocar efeitos clínicos como: ansiolítico (principal), mio relaxante, anticonvulsivante, pré-anestésico e até anestésico.[4]

GÓMEZ afirma que a utilização desses medicamentos na América Latina, sobretudo no Brasil, é massiva, principalmente em mulheres, somado ao fato de que a automedicação também é um fator condicionante.[5]

O Estudo de Farias (2022) indicou que, entre usuários da Atenção Primária, a prevalência de uso de BZ é de 70% na população em geral, variando de 12,1% a 70,3% só entre o grupo na faixa etária idosa. Embora constatem-se benefícios clínicos, os riscos do uso crônico dessa classe medicamentosa nunca devem ser desprezados, pois podem trazer consequências à saúde do paciente.[6]. No artigo [7], Tamburin (2017), também cita que a qualidade de vida em suas dimensões física e psicológica é reduzida em usuários de doses mais altas. [7]

De acordo com Brunton (2019), os efeitos colaterais mais proeminentes nos usuários de BZ são a diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória e o desenvolvimento de dependência, demonstrando a forte correlação entre essa classe de medicamento e as consequências nocivas à cognição de seus usuários.[8]

E o que a FM tem a ver com essa categoria de medicamento?

Segundo uma pesquisa realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) (2019), como a FM tem uma correlação com questões emocionais dos pacientes com estresse, existem relatos clínicos e estudos médicos citando um comportamento cada vez mais comum dos pacientes de se automedicar, pois após identificarem e reconhecerem que quando aumenta o efeito do stress no corpo também aumenta em paralelo as dores no corpo e os sintomas relacionados a dores crônicas e a fibromialgia, com medo, ansiedade e outros fatores sociais, socioeconômico, acessibilidade ao sistema de saúde, entre outros, o paciente acaba se automedicando antes de procurar uma ajuda médica especializada. [9]

1.7 Sistema endocanabinóide e potencial modulador dos sintomas da FM

Em um estudo publicado pelo Brazilian Journal of Natural Sciences (2023), a discutida Cannabis, popularmente conhecida como maconha, é uma planta do gênero e da família cannabaceae, que possui três espécies: Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis. Dentro dessa família de plantas, possui mais de 100 substâncias químicas biologicamente ativas, os canabinóides, assim classificados, e suas concentrações variam conforme as espécies. Os mais conhecidos e usados, são o tetrahydrocannabinol (THC), com propriedades psicoativas, e o canabidiol (CBD) sem efeitos psicoativos, entretanto contém propriedades neuro protetoras. [10]

Em concordância com Fernandes de Souza AA, Mendes da Silva AF, Silva TF, Oliveira CR (2019), no geral, produtos derivados da C. indica possuem um índice maior de CBD comparado a THC, e que já os derivados da C. Sativa, possuem mais propriedades THC, hoje há possibilidade de hibridizações dos canabinóides para melhor direcionar o uso. [10]

A descoberta e comprovação de receptores canabinóides nas células humanas confirma a existência de um sistema endocanabinóide, nos mostrando que ele possui diversas funções amplas e sobrepostas. Assim, o sistema neuromodulador endocanabinóide parece estar envolvido em múltiplas funções fisiológicas, regulando a homeostase de diversos sistemas.

Os pioneiros encontrados e serem estudados, foram os endocanabinóides a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), produzidos por demanda, ao contrário da maioria dos neurotransmissores.[22]

Os canabinóides são classificados em: Endógenos ou endocanabinoides, produzidos de forma natural pelo próprio organismo humano diante da estimulação fisiológica; Fitocanabinoides, princípio ativo originário da planta *cannabis* sp. de forma natural; Canabinoides sintéticos, produzidas de maneira total e exclusivamente em laboratórios, onde todos os seus componentes são pensados e estruturados de forma que, quando misturados entre si, possam oferecer ao usuário um alto efeito psicoativo e alucinógeno, segundo Neves et al. (2020) [19]. O mecanismo de ação dos canabinóides são produzidos sob comando dos neurônios pós-sinápticos, atuando na forma de mensageiros retrógrados em terminação pré-sináptica neuronal. O primeiro endocanabinoide a ser descoberto foi o etanolamina araquidonoil (AEA) , posteriormente chamada de anandamida[22]. Logo depois, foram identificados também o glicerol 2-araquidonoil (2-AG)[19]. A biossíntese e ação da Anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2- AG) se divide em: 1 – Síntese e liberação da membrana de neurônios pós-sinápticos após influxo de Cálcio; 2 – Ativação de CB1 pré-sinápticos e consequente restrição de atividade neural; 3 – Captação e remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica; 4 – No neurônio pós-sináptico AEA acopla-se a TRPV1 (consequência da ativação de CB1), sendo hidrolisado por FAAH, gerando ácido araquidônico (AA) e etanolamina. No 11 neurônio pré-sináptico, 2-AG é hidrolisado por MAGL, gerando ácido araquidônico (AA) e glicerol [19]

Pelo conselho federal de medicina (2022), pelo pesquisador Wanderley Marques Bernardo já temos documentado evidências conclusivas sobre Dor crônica em adultos e Espasticidade em esclerose múltipla com relação ao uso dos canabinóides. [28]

O sistema endocanabinóide está presente no organismo humano e está preparado para interagir com os fitocanabinoides da planta *cannabis* e interagir com outros sistemas do corpo humano sendo capaz de modular sistemas fisiológicos como sistema imunológico, sistema gastrointestinal, sistema músculo esquelético, entre outros. [12] Os fitocanabinoides da planta *cannabis* compõem cerca de 700 princípios ativos, entre eles os canabinóides, terpenos e flavonóides, sendo dos mais conhecidos e estudados atualmente, a molécula

canabinoide conhecida como CBD e THC. E o sistema endocanabinóide é capaz de produzir seus próprios canabinóides endógenos como o 2-AG e AEA (anandamida), também possui os receptores endocanabinóides conhecidos como CB1 e CB2.[22]

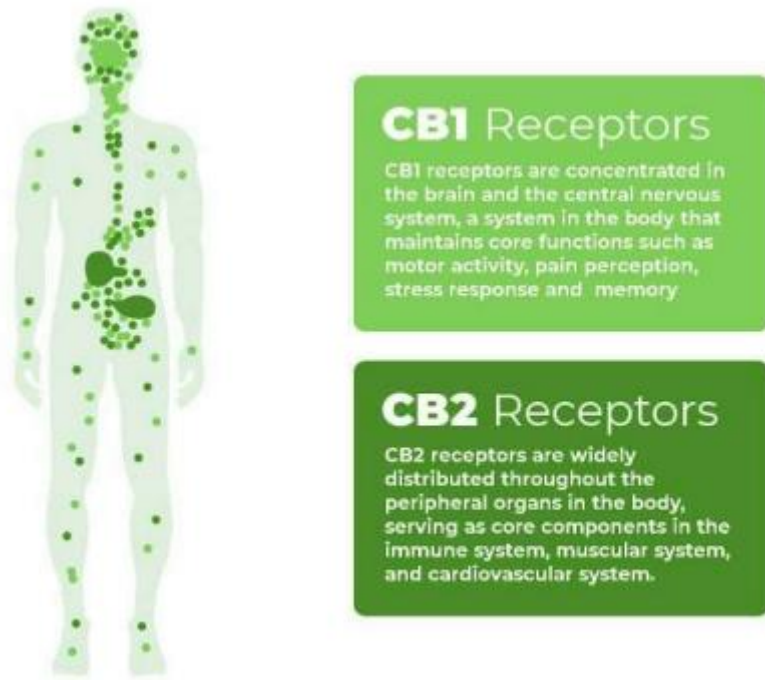


Figura 3 – Distribuição de receptores CB1 e CB2

Fonte: <https://medium.com/cbd-origin/the-endocannabinoid-system-everything-you-need-to-know-1c38a648cafb>

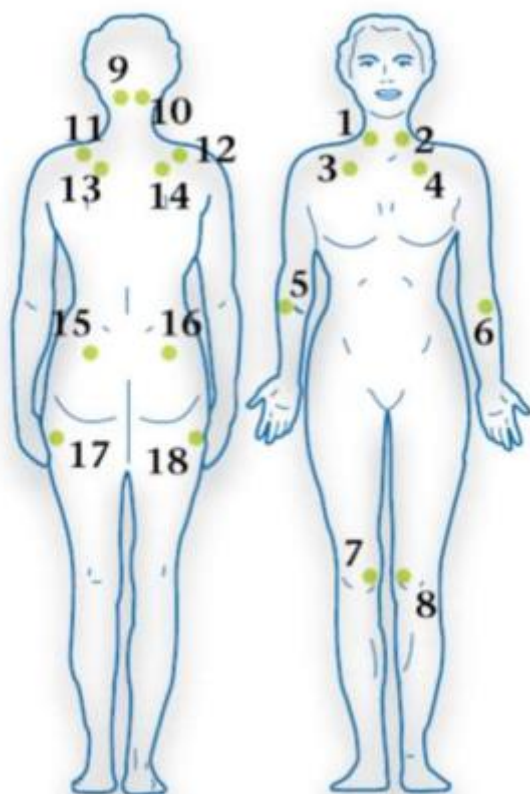


Figura 1 – Pontos gatilhos da fibromialgia.

Fonte: https://www.lilly.com.br/Areas_Terapeuticas/Fibromialgia

Existe uma interação dita como chave e fechadura sendo a chave sempre os canabinóides e fechadura sendo os receptores e quando se ligam desencadeiam uma série de reações no corpo[19] O sistema endocanabinóide facilita a comunicação nos diferentes sistemas do organismo e recentemente descoberto a relação entre os microrganismos presentes no sistema gastrointestinal e no cérebro[22] Que é algo muito mais complexo e além do que já foi descoberto pela ciência e que precisa ser mais estudado. E atualmente essa extensão do saber é conhecido como sistema endocanabinóide[25]. Uma das principais funções do sistema endocanabinóide é a homeostasia do corpo humano através da sua capacidade de autorregulação. E para essa autorregulação acontecer é necessário a presença das enzimas de degradação que impactam na quantidade de 2AG e anandamida que são mantidas na fenda sináptica. [19]

Os endocanabinóides se regulam por meio do impedimento da produção ou da degradação. Então, dependendo de como impactamos nas enzimas teremos um resultado, ou produzindo mais endocanabinóides ou impedindo sua degradação, e por isso existem vias diferentes de manipular este sistema para um objetivo de saúde. Então os 2 principais endocanabinóides são o 2AG que são degradados pela enzima MAGAL e a anandamida é degradada pela FAH.[22]

Existem os receptores não canônicos, que seriam os não tradicionais, como: GPR55 e TRPV1 e 2, que tem relação com queixa de dor e estão envolvidos com parte do sistema endocanabinoide, como motilidade gastrointestinal, dores neuropáticas e inflamação que este receptor está relacionado. Este receptor GPR55 serve de modulação nas neuropatias.[22] E os receptores vanilídeos TRPV1 e 2 que também são receptores não canônicos, podem ser ligantes do CBD como canabinóides endógenos como anandamida, e esses receptores estão ligados na percepção de temperatura, dores térmicas, estímulos nocivos e locais da pele e nos tecidos, e a ativação deste receptor está envolvido em processos inflamatórios, dor crônica e pode ser responsável pelos efeitos de diminuição da hiperalgesia [23].

No mecanismo de dor, existem receptores presentes em nosso organismos que recebem os estímulos de dor e qualquer potencial danoso no sistema e esses sensores ficam localizados nos terminais nervosos. [25] Outros fitocanabinóides como o CBC (canabicromeno), CBG (cannabigerol) e THCV (tetrahydrocannabivarina) bem como os terpenos mirceno (analgésico), beta-cariofileno (analgésico, anti-inflamatório), alfa-pineno (antibiótico, anti-inflamatório, broncodilatador) e linalol (anestésico), também contribuem para a modulação da dor. [20]

2 OBJETIVO

Realizar uma pesquisa exploratória sobre o sistema endocanabinóide e seu potencial modulador de dor na fibromialgia, e sobre o uso dentro da reabilitação fisioterapêutica clínica.

3 METODOLOGIA

3.1 Método de Abordagem

Foram empregados materiais relevantes acerca do tema “Sistema endocanabinóide na reabilitação da fibromialgia”, cujas fontes foram livros técnicos, publicações de órgãos nacionais e internacionais, revistas e artigos científicos, para realização de análise de dados qualitativa.

3.2 Método de Procedimento

Como método de procedimento realizou-se revisão narrativa da literatura, mediante pesquisa bibliográfica aplicada aos assuntos referentes ao tema, incluindo análise crítica, interpretação literária e compreensão de textos legais. O conteúdo abordado é fruto de seleção apurada, a fim de se obter qualidade de dados e informações, que serviram como base literária para o estudo proposto.

3.3 Técnicas

Realizou-se pesquisa descritiva, de finalidade básica estratégica, com base em artigos científicos, limitada aos idiomas inglês e português, estes disponibilizados e indexados em diversas bases de dados e periódicos, como: Google acadêmico, Bireme, Scielo, LILACS e MedLine, na ordem periódica de 2013 a 2023. Os termos descritores foram: Canabinóides, Sistema endocanabinoide, Fibromialgia, Dor crônica. O termo de inclusão foi temporal, sendo possíveis de seleção os artigos publicados entre 2013 à 2023. Foram selecionados 31 artigos, entre os quais de revisão, estudos clínicos controlados randomizados duplo cego, coortes, estudos com ratos, capítulos de livros e documentos de entidades governamentais e internacionais (SBR,MSD,OMS), nas principais bases de dados disponíveis (Google acadêmico, Bireme, Scielo, LILACS e MedLine). Foram excluídos 8 artigos dos 31 selecionados. Critério de exclusão: Referências bibliográficas anteriores ao ano de 2013.

4 Resultados:

4.1 Na modulação da dor crônica

Nessa conjuntura, uma proposta muito discutida atualmente e de grande controvérsia, compreende o uso de compostos advindos do metabolismo da planta *Cannabis sativa* (popularmente conhecida como maconha) como uma possibilidade para o tratamento das dores crônicas [11]. Tais compostos, os fitocanabinóides, dispõem da capacidade de interferir com o sistema endocanabinóide endógeno e modular a dor, afirmado por Godoy-Matos [12] e atualmente publicado por Brazilian Journal of Natural Sciences [10].

No tangente ao sistema endocanabinoide endógeno, o mesmo consiste em neuromediadores, receptores e enzimas de síntese e degradação canabinóides. De maneira geral, os receptores canabinóides, CB1 e CB2, são acoplados à proteína G e sua ativação inicia uma reação em cadeia que ocasiona a abertura dos canais de potássio e o fechamento dos canais de cálcio, bem como a estimulação de proteínas quinases. [22] Tal processo acarreta na diminuição da liberação de neurotransmissores, dentre os quais, destacam-se o ácido γ -aminobutírico (GABA) e o glutamato, estando esses envolvidos nas vias inibitórias e excitatórias da dor, respectivamente, de acordo com Corrêa, et al (2019). [13]

No artigo Derivados Canabinoides e o tratamento farmacológico da dor, os avanços científicos permitiram extrair os princípios ativos da cannabis e desenvolvê-los sinteticamente, prometendo redução da dor de forma segura e efetiva.[14]

Segundo Romero- Sandoval (2017), essa hipótese é baseada no caminho da farmacologia, a fim de desenvolver drogas mais seguras e efetivas que as próprias plantas. Por exemplo, nabilona e dronabinol são canabinóides sintéticos, cujas moléculas são compatíveis com o THC. Estão disponíveis e foram aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) nos EUA.[15]

Segundo Romero- Sandoval (2107), em avaliações aleatórias de ensaios clínicos de cannabis inalada para controle de dor crônica, a concentração de THC na cannabis nunca foi superior a 10%, variando entre 0 – 1,29% a 9,4%. De fato, em vários estudos, baixas concentrações de THC (1%, 1,29% e 2,9%)

mostraram, significativamente, eficácia para controle da dor. Além disso, em praticamente todos estudos com alto teor de THC, apresentaram consistentemente efeitos colaterais, causando na maioria dos pacientes a descontinuação do tratamento. [15]

Enquanto a alta concentração de THC é focada pelos consumidores recreativos, farmacologicamente falando mais THC não é, necessariamente, melhor para os pacientes. Isso é observado em usuários experientes de cannabis, que encontram alívio para a dor quando utilizam cannabis com 12,5% de concentração de THC durante 12 meses. [15]

4.2 Resultados na modulação da dor na fibromialgia

A ação de modulação da dor crônica, através do sistema endocanabinóide, ativado pela ação dos fitocanabinóides, foi considerada nos artigos [10 -13; 16;19-22]. Sendo que no artigo [18] no qual houve um estudo em Israel com alto percentual de pacientes (94%) que afirmaram alívio da dor; o impacto positivo no sono, problema comum em grande parte dos pacientes, também foi similar (93%), fazendo da cannabis um remédio versátil. Neste mesmo estudo foi o único que abordou a porcentagem de dose para o controle da dor na fibromialgia, sendo, a dose média de consumo mensal de $26 \pm 8,3$, o que indica que aproximadamente 1 grama de cannabis ao dia pode ser suficiente para controlar os sintomas da fibromialgia [18] A distribuição de receptores endocanabinóides pelo corpo favorece a teoria proposta de sensibilização central na patogênese da fibromialgia.[16]

Entretanto para Romero-Sandoval et al. (2018), em seu artigo, o conteúdo molecular de canabinóides sintéticos vs. fitocanabinóides pode determinar a eficácia diferencial no tratamento da dor, pois justifica que Canabinóides sintéticos possuem a vantagem de padronização e apresentação de dose, pois o CBD pode reduzir efeitos psicoativos não desejáveis do THC e potencializar outros efeitos (dos anticonvulsivantes e analgésicos) quando utilizado em conjunto. Provavelmente por não executar efeitos em receptor CB1 ou por sua modulação positiva do sistema endocanabinóide.[15]

No entanto, como formas de administração, a vaporização aparece como alternativa primária para pacientes que não querem fumar, enquanto gotas de óleo de canabinóides sintéticos são consideradas fracas em termo de eficácia e

geralmente utilizadas para complementar a vaporização. A vantagem do óleo em relação a vaporização é que nele podemos mensurar a concentração e a dose que o paciente toma. [16]

Este estudo demonstra que a cannabis não só dispõe de potencial uso clínico como também demonstra que é clinicamente útil para o tratamento da dor crônica e é mais segura e tolerável por uso prolongado sob supervisão médica. Entretanto, monitoramento de parâmetros do paciente e cautela são requisitos para padronizar seu uso. [15] Em alguns casos, a melhoria foi tão marcante que os pacientes cessaram totalmente o uso de alopáticos e, em outros casos, houve redução significativa. muitos pacientes relataram e expressaram os resultados em suas próprias palavras, de agradecimentos, mudanças apreciáveis na qualidade de vida. [16]

5. CONCLUSÃO

Concluimos que nos artigos selecionados a modulação do sistema endocanabinoide tem impacto na modulação da dor. E o papel potencial dos canabinóides endógenos na patogênese da fibromialgia, necessita ser maior estudado na prática clínica envolvendo um número maior de pessoas e qualidade de estudo mais robusta, pois a Via de modulação de dor do sistema endocanabinoide, pode ser muito mais eficaz e menos nocivo, se comparado ao protocolo atual proposto, que no tocante aos opioides convencionais, apesar de serem efetivos para o tratamento da dor crônica, seu uso por tempo prolongado não é recomendado, uma vez que apresentam alto risco de dependência e abuso. Dessa forma, faz-se necessária a busca por alternativas terapêuticas e paliativas para a dor crônica e fibromialgia e o entendimento de caso entre fitocanabinoides e canabinoides isolados no efeito da modulação da dor nesta patogênese.

6. REFERENCIAS

- [1] Clauw DJ: Fibromialgia: Uma revisão clínica. JAMA 2014; 311: 1547-55
- [2] Gran JT A epidemiologia da dor musculoesquelética crônica generalizada. Melhor Prática. Res. Clin. Reumatol. 2003; 17 :547–561. doi: 10.1016/S1521-6942(03)00042-1.
- [3] Ursini F, CIAFFI J, MANCARELLA L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021;7(3):e001735. doi:10.1136/rmdopen-2021-001735
- [4] Golan, D. E. et al. Princípios de farmacologia - a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.
- [5] Gómez, S. et al. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Revista Médica de Chile*, v. 145, n. 3, p.
- [6] Farias, F. T. G. et al. Frequência de uso de benzodiazepínicos na atenção primária: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 12, n. 2, p. 130- 140, 2022.
- [7] Tamburin, S. et al. Determinants of quality of life in high-dose benzodiazepine misusers. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, v. 14, n. 1, p. 38, 2017.
- [8] Brunton, L. L. (Org.). *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019
- [9] <https://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html> (2019)
- [10] Fernandes de Souza AA, Mendes da Silva AF, Silva TF, Oliveira CR. Cannabis sativa: Uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica. *Braz. J. Nat. Sci* [Internet]. 11º de janeiro de 2019 [citado 28º de outubro de 2023];2(1):20. Disponível em: <https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/30>
- [11] Lopes, 2003 DOI: 10.20435/pssa.v11i3.691

- [12] The endocannabinoid system: a new paradigm in the metabolic syndrome treatment, <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200025>
- [13] Comunello ME, Rangel MP. Relação entre uso de canabidiol e dor: uma revisão bibliográfica. RSD [Internet]. 2023May1 [citado 2023Out.28];12(5):e6012541478. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41478>
- [14] Oliveira Júnior JO de, Almeida MB de. The current treatment of fibromyalgia. BrJP [Internet]. 2018Jul;1(3):255–62. Available from: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180049>
- [15] Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 11: 67. <https://doi.org/10.1002/phar.2115>
- [16] Habib, G. & Artul, S. 2018 *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 24(5):p 255-258, August 2018. | DOI: 10.1097/RHU.0000000000000702
- [17] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 46(3):319–329, 2016. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- [18] The Consumption of Cannabis by Fibromyalgia Patients in Israel <https://doi.org/10.1155/2018/7829427>
- [19] Maciel, Marcelo Regis Madureira, Flavia Patricia Ferreira, and Jaqueline Graciela Goncalves. "O uso do canabidiol para tratamento do transtorno da ansiedade."(2023). <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/34902>
- [20] El-Alfy, Abir T et al. "Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L." *Pharmacology, biochemistry, and behavior* vol. 95,4 (2010): 434-42. doi:10.1016/j.pbb.2010.03.004
- [21] World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.

- [22] Theodoro Ribeiro, Lair Geraldo, Carolina Nocetti, Ana Gabriela Baptista. "USO DE CANABINOIDES COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA." *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research* 28.3 (2019).
- [23] Costa B., et al. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 2004; 143(2)247-250.
- [24] CopyrightSBR- Comissão de Dor, Fibromialgia e Outras Síndromes Dolorosas de Partes Moles, 2011
- [25] Wolfe, Frederick et al. "2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 46,3 (2016): 319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
- [26] Cristino, Luigia; Bisogno, Tiziana; Di Marzo, Vincenzo. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020.
- [27] Dalal, D., Malhotra, P. (2018). Fibromialgia. In: Eltorai, A., Eberson, C., Daniels, A. (eds) *Revisão Ortopédica Essencial*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-78387-1_150
- [28] Wanderley Marques Bernardo(2022).<https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-publica-avaliacao-sobre-o-uso-terapeutico-de-produtos-a-partir-de-cannabis/>