



# PRODUTOS A BASE DE CANABIDIOL ORAL NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Palavras-Chave: migraine, oral canabidiol, THC, cannabis

Autores(as):

SABRINA LEGASPE BARBOSA, FCM - UNICAMP

Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. CLÁUDIA HERRERA TAMBELLI (orientadora), Laboratório de Estudos da Dor - UNICAMP

---

## INTRODUÇÃO

Com alta prevalência dentro da sociedade e grande impacto na qualidade de vida do paciente, a migrânea também conhecida como enxaqueca representa uma patologia específica dentro do grupo das cefaleias, podendo ser subdividida em migrânea com aura ou sem aura. O manejo terapêutico e profilático desse transtorno busca o controle sintomático das crises agudas e prevenção de novos episódios, sendo que são poucas as evidências de ensaios clínicos que resguardam a eficácia medicamentosa desses protocolos terapêuticos. Tal panorama somado aos efeitos adversos de alguns dos medicamentos utilizados e recidivas frequentes nos quadros migranosos, traz em pauta a possibilidade de se estudar novas abordagens baseadas nas propriedades farmacológicas de compostos da *Cannabis sativa*, como os fitocanabinóides THC e CBD ou sua utilização em full spectrum. Estudos pré-clínicos e clínicos têm investigado o efeito analgésico e anti-inflamatório dos canabinóides, além de resgatar o papel do sistema endocanabinóide na fisiopatogênese da migrânea.

Nesse sentido, o presente estudo pretende reunir estudos clínicos observacionais que tratem da eficácia do uso de canabinóides no tratamento da migrânea através da realização de uma revisão sistemática da literatura científica em bases de dados virtuais pré-selecionadas. O projeto realizará esta revisão sistemática seguindo as diretrizes da declaração PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses”) e “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention” para relatar os principais itens da revisão e registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO).

Este resumo expandido apresenta os resultados preliminares das Fases I e II da revisão sistemática realizada através da metodologia da ferramenta Raayan, sendo que a seleção final dos estudos incluídos na revisão ainda não foi completada.

## **METODOLOGIA**

### **Plataforma Rayyan**

A plataforma gratuita Rayyan, desenvolvida pelo QCRI (*Qatar Computing Research Institute*), foi utilizada como apoio na metodologia da revisão sistemática, realizando-se o cadastro dos três revisores no aplicativo < <https://www.rayyan.ai/> > através do email constitucional. Como recursos, essa ferramenta permite a realização da triagem dos artigos nas fases I e II da seleção, além de garantir a ocultação da seleção de cada revisor.

Revisor 1: Sabrina Legaspe Barbosa R.A: 186924

Revisor 2: Lilian Costa Macedo de Magalhães R.A: 239538

Revisor 3: Yuri dos Santos Firmino R.A: 207349

### **Estratégias de Busca**

Como fonte de dados, foram utilizados os seguintes meios da literatura científica: PubMed, PMC, Embase, Web of Science e BVS, tendo como estratégias de busca os descritores (termos de linguagem controlada) e termos livres a seguir: “*cannabidiol*”, “*cannabis*”, “*cannabinoids*”, “*endocannabinoids*”, “*migraine*” e “*headache*”.

Foram selecionados 2618 artigos no rol da literatura científica dos databases estabelecidos, sendo 338 originários da PubMed, 779 da PMC, 835 da Embase, 360 da Web Of Science e 306 da BVS. Excluindo-se as duplicatas através da plataforma Rayyan, resultaram-se 1928 artigos a serem analisados.

### **Critérios de Inclusão:**

Na revisão foram incluídos estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos - relato de caso, séries de casos, coorte, caso-controle - que analisassem o uso oral de canabinóides, com THC e CBD, no tratamento de pacientes com migrânea. Os seguintes critérios foram utilizados no sistema Rayyan na seleção dos artigos: “*oral THC*”, “*intervention studies*”, “*cannabis*”, “*cannabinoids*”, “*oral cannabidiol*”, “*clinical trial*”, “*controlled trial*”, “*randomized*”, “*double blinded*”, “*observational study*”, “*case report*”, “*series of case report*”, “*retrospective study*”, “*prospective study*”, “*cohort studies*”, “*case-control studies*”, “*cross-sectional studies*”, “*migraine*” e “*headache*”.

### **Critérios de Exclusão**

Na revisão foram excluídos estudos pré-clínicos, in vitro cuja metodologia envolvia animais, células ou relatos de casos. Metanálises, revisões sistemáticas e estudos retrospectivos também foram excluídos, assim como estudos que tratavam de cannabis fumada como recurso terapêutico ou que

analisassem outros tipos de desordens e cefaleias, que não fossem a migrânea, entraram nos critérios de exclusão, os quais foram definidos na plataforma Raayan, como: “*other headaches*”, “*use of others analgesics*”, “*others disorders*”, “*systematic review*”, “*prevalence*”, “*meta-analysis*”, “*animals*”, “*preclinical studies*”, “*literature review*”, “*in vitro*”, “*non-randomized*”, “*outdated search*” e “*smoked cannabis*”

## RESULTADOS

### Revisão Fase I

Partindo-se dos 1928 artigos, a fase I constitui-se em realizar a seleção dos artigos de acordo com seus títulos e *abstracts*, filtrando-os através dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Dessa forma, após colaboração dos revisores 1 e 2, em cegamento, somada a resolução dos conflitos pelo revisor 3, 21 artigos foram selecionados para compor a fase seguinte e 1907 excluídos.

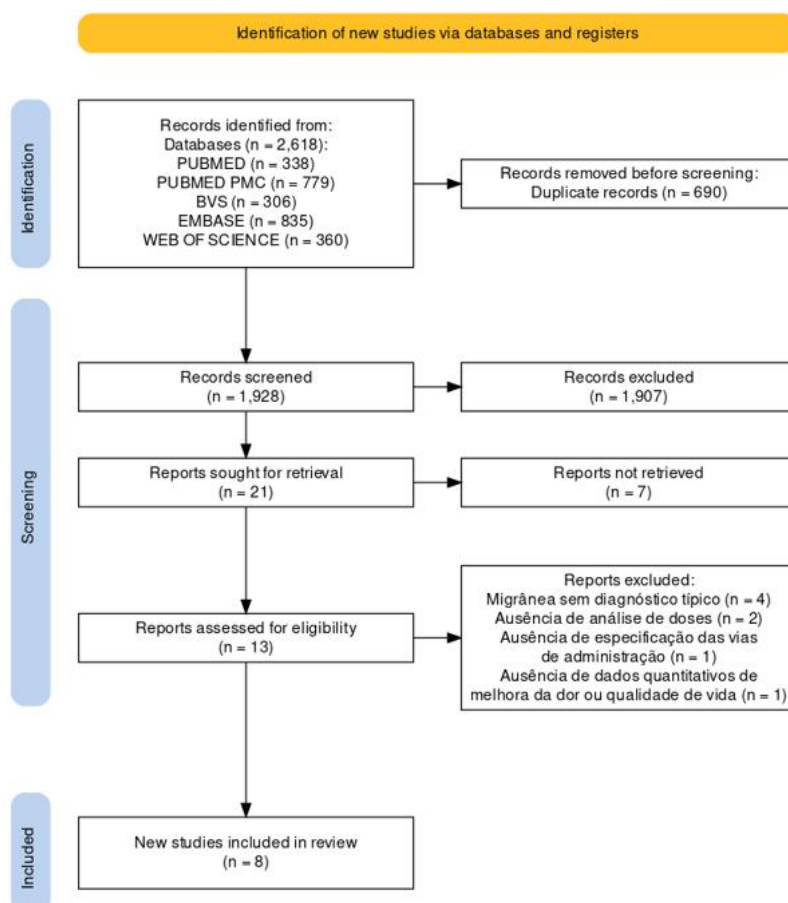
### Revisão Fase II

Partindo-se dos 21 artigos incluídos na seleção realizada na Fase I, a Fase II contou com a análise completa desses artigos através da leitura do corpo do texto e da adequação dos mesmos aos critérios de inclusão e exclusão. Destes, sete artigos não foram recuperados, já que dois apresentavam-se apenas em linguagem alemã, distanciando-se da restrição de trabalhos de língua inglesa e portuguesa. Além de que em cinco destes artigos incluídos não estava disponível na base de dados o artigo publicado, apenas resumos de apresentação em congressos.

A Fase II do projeto ainda encontra-se em processo, sendo que o revisor 1 realizou a inclusão de oito títulos e a exclusão dos outros treze artigos. A colaboração do revisor 2 na análise dos artigos em cegamento e do revisor 3 na resolução dos conflitos encontram-se como pendências para serem finalizadas antes do envio do relatório final a instituição PIBIC.

### Fluxograma de seleção de estudos

De acordo com as diretrizes da declaração PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses”), é possível rascunhar o seguinte template a seguir que resume todos os processos de busca e seleção dos artigos nas bases de dados com a quantificação dos documentos recuperados através da aplicação das estratégias de metodologia realizadas. O diagrama foi projetado conforme metodologia do PRISMA 2020 disponível em < [https://estech.shinyapps.io/prisma\\_flowdiagram/](https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/) > e rascunhado de forma preliminar com os resultados obtidos até metade da Fase II, estando passível de alterações até o envio futuro do relatório final do projeto.



Fluxograma 1 – Identificação e inclusão de estudos na revisão sistemática

- fonte: PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews

## Análise e extração de dados

Para cada estudo incluído, detalhes de autor, data de publicação, país, tipos de intervenção, características farmacológicas dos canabinóides, vias de administração, melhoria dos sintomas migranosos e efeitos colaterais serão extraídos através de uma tabulação pré-formatada no Microsoft Excel. Os resultados desta revisão serão apresentados utilizando a abordagem da síntese qualitativa que será finalizada e apresentada junto aos resultados do relatório final. A qualidade metodológica dos artigos será avaliada usando os critérios da colaboração Cochrane para o desenvolvimento de revisões sistemáticas de intervenção

## BIBLIOGRAFIA

Kowacs, F; Macedo, D; Silva-Néto, R. **The International Classification of Headache Disorders – 3rd ed.** (2018)

ANIL, S. M.; SHALEV, N.; VINAYAKA, A. C.; NADARAJAN, S. et al. **Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages.** Sci Rep, 11, n. 1, p. 1462, 01 2021.

ALLAIS, G. et al. **Non-pharmacological approaches to chronic headaches: transcutaneous electrical nerve stimulation, lasertherapy and acupuncture in transformed migraine treatment.** Neurol Sci, Milano, v. 24, Suppl 2, p. S138- S142, 2003.

Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Maccarrone M, Nappi G, Tassorelli C. **Effects of anandamide in migraine: data from an animal model.** J Headache Pain. 2011 pr;12(2):177-83. doi: 10.1007/s10194-010-0274-4. Epub 2011 Feb 18. PMID:21331757; PMCID: PMC3072518.

Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). **PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews**, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>

Pati D, Lorusso LN. **How to Write a Systematic Review of the Literature.** *HERD: Health Environments Research & Design Journal*. 2018;11(1):15-30. doi:10.1177/1937586717747384

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados** – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 93 p. : il.