

Capítulo 12

FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO COM CANNABIS MEDICINAL

Gabriel Barbieri Da Silva¹
Leonardo Sena De Souza¹
Helena Lobato Serrano¹
Leonardo Ferro Radicchi¹
Omar Hazem Ashmawi¹
Gabriel Canhoto Lima¹
Lucas Vazquez Barreira Ranzeiro De Bragança¹
Rodrigo Maia Ribeiro¹
Lívia Santiago Pereira¹
Lucas Longo Ferreira¹
Juliana De Albuquerque Magella Mussnich¹
Fernando Rafael Haddad Machado¹
Maria Eduarda Oliveira Chiappane¹
Jeane Pereira Da Silva Juver²

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal Fluminense.*

2. *Docente – Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal Fluminense.*

Palavras- Chave: Dor; Fibromialgia; Cannabis Medicinal.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome crônica e complexa que afeta cerca de 5-7% da população mundial, com uma prevalência na população da América e Europa de 4%, sendo mais comum em mulheres do que em homens, na proporção de 2:1. (ROBINSON *et al.*, 2024; KHURSHID *et al.*, 2021).

Essa condição é caracterizada por dores generalizadas, fadiga, rigidez, alterações do sono e sintomas cognitivos (ROBINSON *et al.*, 2024). A patologia mais aceita é a alteração das vias centrais da dor, que resulta em hiperalgesia (KHURSHID *et al.*, 2021). Contudo, ainda hoje, sua etiologia é desconhecida, mas acredita-se que ela esteja relacionada a uma combinação de fatores genéticos, ambientais e psicológicos (CAMERON *et al.*, 2020).

Atualmente, o diagnóstico da fibromialgia é clínico, já que não é possível confiar em apenas um sintoma, devido a possibilidade da coexistência de outras doenças com características clínicas sobrepostas (KHURSHID *et al.*, 2021). O tratamento da fibromialgia é baseado em medicações, terapias físicas e psicológicas, e mudanças no estilo de vida (DE CLIFFORD-FAUGÈRE *et al.*, 2023). No entanto, muitos pacientes relatam insatisfação com os tratamentos convencionais (ANG *et al.*, 2023). Nesse sentido, o uso de *cannabis* medicinal tem sido cada vez mais estudado como uma opção terapêutica para o tratamento da fibromialgia (GIOSI *et al.*, 2022).

O objetivo do presente capítulo é realizar uma revisão narrativa sobre o uso de *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, com foco nas evidências científicas disponíveis sobre a segurança, eficácia e mecanismos de ação da *cannabis* medicinal nesta doença (HABIB *et al.*, 2021; BOEHNKE *et al.*, 2021). Para isso,

serão analisados estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises publicados em periódicos científicos indexados em bases de dados como PubMed e Scielo.

Os resultados preliminares mostram que o uso de *cannabis* medicinal pode ser eficaz no alívio da dor e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia (BERGER *et al.*, 2020). No entanto, é necessário realizar mais estudos para confirmar esses achados e para entender melhor os mecanismos de ação da *cannabis* medicinal nesta doença (SAG *et al.*, 2019). Além disso, é importante considerar os riscos e benefícios do uso de *cannabis* medicinal, assim como as implicações éticas e legais associadas à sua prescrição e dispensação (HABIB *et al.*, 2021).

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo contribuir para a compreensão do uso de *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, fornecendo informações sobre o assunto e identificando as principais evidências científicas disponíveis. Espera-se que os resultados deste trabalho possam contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia e para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas baseadas em *cannabis* medicinal (HABIB *et al.*, 2021).

MÉTODO

Este estudo adotou uma metodologia abrangente para a busca de artigos utilizando como fontes principais as plataformas PubMed, Scielo e Lilacs. O objetivo da pesquisa se caracterizou pela busca de informações pertinentes acerca do uso da *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia. Nas três bases de busca supracitadas foi utilizada a associação das palavras chaves "*cannabis*", "*fibromyalgia*" e "*chronic pain*" presentes no título ou no resumo, sem aplicação de filtro temporal, a fim

de agrupar o maior número de trabalhos como referência bibliográfica. Esses termos foram escolhidos para direcionar e afunilar a pesquisa, visto que, apesar de serem isoladamente abrangentes, quando usados em associação enfocam principalmente em estudos relevantes ao eixo deste trabalho. Ao total foram encontrados 51 artigos, dos quais 20 foram selecionados. Além disso, também realizamos uma busca adicional para melhor compreensão do sistema endocanabinóide. Para isso foram utilizados 5 artigos das bases de dados Pubmed e Lilacs.

Tal estratégia de triagem dos artigos levou em consideração a ampla gama de estudos disponíveis nas bases de dados selecionadas, a fim de proporcionar uma pesquisa que leve à compreensão aprofundada do uso da *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, explorando suas diversas apresentações.

FISIOPATOLOGIA

A etiologia e a fisiopatologia da fibromialgia (FM) ainda são motivo de debate, mas evidências sugerem uma complexa interação entre fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais. Essa doença afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e pode acarretar altos custos terapêuticos, sendo que os tratamentos padrão atuais incluem terapia cognitivo-comportamental (TCC), antidepressivos, medicamentos neuropáticos e atividades físicas, com, no entanto, a eficácia desses tratamentos sendo limitada (STRAND *et al.*, 2023).

Uma teoria frequentemente discutida enquanto mecanismo da FM é a disfunção no processamento central da dor, caracterizada pela sensibilização central e comprometimento na via inibitória descendente da dor, com modulação anormal relacionada à hipersensibilidade a estímulos dolorosos. Além disso, disfunções nos sistemas de neurotransmissores, neuroendócrino e nervoso autônomo têm sido relatadas

em pacientes com FM (KURLYANDCHIK *et al.*, 2022). Entre esses sistemas, o papel da serotonina é particularmente relevante, como indicado por níveis alterados dessa substância no líquido cefalorraquidiano e no soro de indivíduos fibromiálgicos (BOURKE *et al.*, 2022). Para além dos serotoninérgicos, distúrbios catecolaminérgicos e dopaminérgicos também foram identificados. Assim como o vírus Epstein-Barr e da hepatite C, Doença de Lyme e Bruce-lose também estão relacionados ao aparecimento da doença em indivíduos predispostos geneticamente (KURLYANDCHIK *et al.*, 2021).

A investigação genética também revelou insights importantes, tal quais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes específicos, como o gene do transportador de serotonina (SLC6A4), que foram identificados em pacientes com FM. Esses polimorfismos estão associados não apenas à FM, mas também a distúrbios somáticos comórbidos, como a síndrome do intestino irritável (BOURKE *et al.*, 2022). Além disso, estudos encontraram associações entre variantes genéticas específicas, como um polimorfismo no gene da catecol-O-metiltransferase (COMT), e características clínicas da FM, como ansiedade, depressão e incapacidade (BOURKE *et al.*, 2022).

Além dos fatores genéticos, o estresse tem sido implicado como um possível contribuinte para a fisiopatologia da FM. Muitos pacientes relatam um evento estressante que precede o início da dor crônica, sugerindo uma interação complexa entre fatores psicossociais e biológicos na manifestação da condição (KURLYANDCHIK *et al.*, 2021). A resposta ao estresse também pode estar relacionada a anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com alguns estudos sugerindo níveis mais baixos de cortisol em pacientes com FM (BOURKE *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços na compreensão da FM, questões chave permanecem em aberto. Nesse sentido, enquanto a neuropatia de fibras pequenas foi identificada em uma proporção significativa de pacientes com FM, a relação exata entre essa condição e a FM ainda não está completamente esclarecida (BOURKE *et al.*, 2022). Além disso, embora a teoria da "deficiência clínica de endocanabinóides" tenha sido proposta como uma explicação para os sintomas da FM, sua validade ainda é objeto de debate e requer mais investigação para ser confirmada ou refutada (ANG *et al.*, 2023; BOURKE *et al.*, 2022).

Para o diagnóstico da FM, são cruciais a exclusão de outras etiologias, destacando-se dor neuropática e dor musculoesquelética crônica de origens distintas. A dor neuropática, frequentemente caracterizada por uma sensação de queimação, está associada à perda ou ganho sensorial devido a sensibilização periférica ou central, geralmente causada por lesões nos nervos. Suas principais etiologias incluem neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma, dor neuropática pós-cirúrgica e neuropatia associada ao HIV, com uma prevalência estimada entre 7% e 10% na população geral (ANG *et al.*, 2023). Apesar das tentativas de tratamento, a dor neuropática é desafiadora de tratar, com poucas pessoas experimentando benefícios significativos de intervenções farmacológicas isoladas. Por outro lado, a dor musculoesquelética crônica, derivada de estruturas como ossos ou articulações, compreende uma variedade de condições, incluindo osteoartrite, artrite inflamatória e fibromialgia, podendo ser classificada como primária, sem causa aparente, como a dor lombar inespecífica, ou secundária, associada a doenças subjacentes, como a esclerose múltipla (ANG *et al.*, 2023).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Fisiologia do sistema endocanabinóide

O estudo do sistema endocanabinóide (SEC) ocorre após identificação dos primeiros componentes químicos na *Cannabis*. No contexto da fibromialgia, acredita-se que o SEC possa atuar na alteração da percepção da dor, bem como exercer efeitos imunomoduladores.

O SEC é um sistema neuromodulador que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta frente a estimulações nocivas endógenas e ambientais (CECILIO & OLIVEIRA, 2023). Basicamente, é composto por receptores canabinóides (CB1 e CB2), pelos seus principais ligantes endógenos, ou endocanabinóides (anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)), e enzimas responsáveis por sua síntese (NAPE-PLD, DAGL), transporte e degradação (FAAH, MAGL). Os receptores CB1 e CB2, receptores de membrana acoplados à proteína G, estão distribuídos amplamente por todo o corpo, mas predominam, respectivamente, no sistema nervoso central e em órgãos periféricos, especialmente em células associadas ao sistema imune (PERTWEE, 2006). Os endocanabinóides, por sua vez, derivam de precursores fosfolipídicos da membrana celular sendo produzidos e liberados na fenda sináptica sob demanda (sem armazenamento em vesículas sinápticas) a partir de um estímulo recebido no neurônio pós-sináptico que resulta no aumento da concentração intracelular do cálcio. Diferentemente da neurotransmissão clássica, o neurotransmissor do SEC parte do neurônio pós-sináptico em direção ao neurônio pré-sináptico, modelo de neurotransmissão chamado sinalização retrógrada. Ao ser liberado na fenda sináptica, o endocanabinóide se liga aos receptores CB1 localizados na membrana neuronal pré-sináptica, deflagrando uma cascata intracelular inibitória pela

inibição da atividade da enzima adenilato ciclase e consequente redução dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), levando ao bloqueio de canais de cálcio e ativação de canais de potássio dependentes de voltagem. Assim, é cessada a transmissão anterógrada de uma variedade de neurotransmissores excitatórios e há diminuição do padrão de atividade neural (SAITO *et al.*, 2010). No caso da fibromialgia, estudos recentes mostram prováveis alterações do SEC em pacientes com a doença (KURLYANDCHIK *et al.*, 2022).

Nesse sentido, urge analisar a atuação dos fitocanabinoides, moléculas exógenas presentes na *Cannabis*, no tratamento da doença, visto que o manejo da dor crônica é o principal uso da *Cannabis* medicinal, a qual também se mostra valiosa para a redução do uso de opioides (LUCAS, 2017).

Tratamento

A atuação do sistema canabinóide na modulação da dor, do estresse e da inflamação sugere que seu estímulo pode ter potencial terapêutico na fibromialgia, devido às propriedades analgésicas e anti-inflamatórias dos canabinóides (BADALÀ; NOURI-MAHDAVI; RAOOF, 2010; CAMERON; HEMINGWAY, 2020). A expressão dos receptores e dos ligantes canabinóides no sistema nervoso periférico e central, mas também em outros tecidos, como ossos e sistema imunológico, contribui para a possível atuação da *cannabis* na síndrome fibromiálgica, no mesmo grau de complexidade em que ela se manifesta, com disfunções difusas (CAMERON & HEMINGWAY, 2020).

Os componentes da *cannabis* mais comumente isolados para efeitos terapêuticos são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabinol (CBD) (STRAND *et al.*, 2023). A maioria de seus efeitos são mediados pelos receptores acoplados à proteína G canabinóide tipo 1 (CB1), expresso, principalmente, no sistema

nervoso central (SNC), e CB2, presente nas células inflamatórias (STRAND *et al.*, 2023; VAN DE DONK *et al.*, 2019). O THC é um agonista parcial do receptor CB1, que resulta na redução da neurotransmissão e produz uma variedade de efeitos, incluindo analgesia e efeitos psicotrópicos. O CBD é um antagonista do receptor CB2 e, adicionalmente, é agonista do receptor 5-HT e pode estimular o receptor vanilóide tipo 1 (VR1), com eficácia semelhante à capsaicina (BERGER *et al.*, 2020; VAN DE DONK *et al.*, 2019).

Os aspectos afetivo-motivacionais e sensoriais da dor são representados de forma segregada no córtex frontal-límbico e no somatosensorial, respectivamente. A densa distribuição frontal-límbica dos receptores CB1 sugere que o THC possa ter as qualidades afetivas da dor como alvo específico. Lee *et al.*, (2013) demonstra que a ablação ou a inativação das amígdalas, no sistema límbico, mitiga significativamente a analgesia proporcionada pelos agonistas sistêmicos do CB1, indicando a contribuição importante das amígdalas no processo de analgesia canabinóide. A atenuação dos aspectos afetivos da dor se relaciona, portanto, à modulação emocional e à redução do estresse, manifestado na fibromialgia.

Üçeler *et al.*, (2011) revelou que pacientes com fibromialgia apresentam níveis séricos elevados de IL-1RA, IL-6 e IL-8 e níveis plasmáticos elevados de IL-8. Essas citocinas pró-inflamatórias podem ter efeitos algícos, exercendo papel na indução e na manutenção da dor em síndromes dolorosas, como a fibromialgia. Dessa maneira, a dor generalizada sofrida pelos pacientes com síndrome fibromiálgica poderia ser explicada pelo desequilíbrio na produção e na secreção de citocinas. Em consonância com esses achados, um ensaio demonstrou níveis reduzidos das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 em pacientes com fibromialgia, quando

comparados com pessoas saudáveis de um grupo controle. Ainda é desconhecido se as alterações nos níveis de citocinas na fibromialgia são a causa da dor na síndrome ou a sua consequência. Apesar de tal indeterminação, os efeitos algícos das citocinas pró-inflamatórias devem ser considerados no estudo da atuação dos canabinóides no processo inflamatório. A ampla distribuição de CB2 nas células do sistema imune sugere ação imunomoduladora do CBD, mediante indução de apoptose de células inflamatórias, de migração e de diferenciação celular, além da produção de quimiocinas e da modulação de citocinas, como, TNF- α , IL-12, IL-1, IL-6 e IL-10, destacando-se IL-6 e IL-10, cujos valores estavam alterados quando pesquisados em pacientes com fibromialgia (BADALÀ *et al.*, 2010; KATZ-TALMOR *et al.*, 2018; ÜÇEYLER *et al.*, 2011).

Ademais, um estudo aponta o CBD como um agonista completo, embora fraco, do VR1, considerando-se que algumas de suas ações farmacológicas são semelhantes às dos agonistas naturais do receptor, como a capsaicina. A princípio, a estimulação dos receptores VR1 está relacionada à vasodilatação e à inflamação, mas a interação com capsaicina e seus análogos é capaz de gerar repercussões anti-inflamatórias, o que é observado, também, no uso de CBD. Esse fenômeno anti-inflamatório decorre da dessensibilização dos receptores VR1 à ação de estímulos nociceptivos e da consequente depleção dos neuropeptídeos vasoativos sensoriais (BISOGNO *et al.*, 2001).

Análise da eficácia

Pacientes que fazem uso de canabinóides (por conta própria ou com prescrição médica) para tratamento de dor por doenças que não sejam a fibromialgia, e relatam melhora nos sintomas. Em Arizona, Estados Unidos, 77% dos pacientes que receberam *cannabis* medicinal

relataram melhora substancial da dor, com alívio quase total, e com isso, reduziram o uso de outros medicamentos usados no tratamento da mesma (ANAYA *et al.*, 2021). Dados dessa natureza levaram pesquisadores a realizarem testes com os canabinóides no tratamento da fibromialgia.

Cada vez mais, pacientes com diagnóstico de fibromialgia (e aqueles que não têm o diagnóstico), utilizam, pontual ou continuamente, algum canabinóide na tentativa de atenuar os sintomas da doença. O estudo trans-seccional realizado no Canadá realizado por Fitzcharles *et al.*, (2021), constatou 28 de 117 pacientes diagnosticados utilizando a *cannabis* medicinal no tratamento, e destes, 17 de maneira contínua.

A eficácia dos canabinóides no tratamento da fibromialgia mostrou-se discutível, alguns apontam uma melhora nos sintomas da doença, elevando a qualidade de vida, qualidade do sono, aliviando ansiedade e dor, e outros apontam uma ausência de efeito benéfico nesses quesitos.

Em uma revisão sistemática de Strand *et al.*, (2023) evidenciou-se, no geral, uma redução a curto termo na dor em pacientes com fibromialgia tratados com terapêutica envolvendo canabinóides. No entanto, os resultados não foram homogêneos. A revisão incluiu nove estudos, sendo cinco observacionais e apenas quatro ensaios clínicos randomizados, o que diminuiu a qualidade das evidências. Não obstante, foram vistos efeitos positivos na qualidade de vida dos fibromiálgicos, com melhoras na qualidade do sono, humor, libido e apetite. Foram usados nos estudos: THC e CBD, em diversas formas de administração (óleo, inalatória, oral); e nabilona (um análogo sintético de THC). Dois ensaios clínicos envolvendo-a tiveram resultados intrigantes: Strand *et al.*, (2023) concluiu que melhorou disfunções do sono, sem efeito na dor

(em comparação com pacientes tomando placebo, enquanto os pacientes no estudo de Ware *et al.*, (2010), relataram melhora na dor e na ansiedade (em comparação com pacientes tomando amitriptilina). Os dois estudos tiveram durações diferentes, o que pode ser um fator nos efeitos diferentes relatados. Por outro lado, Van De Donk *et al.*, (2019) não encontrou benefícios no alívio da dor em pacientes após ensaio clínico com diversos canabinóides inalatórios comparados com placebo.

O período de uso é outra discussão importante, já que os relatos de efeitos adversos aumentam com o uso de doses maiores e por mais tempo, o que pode ser um problema no uso do tratamento de fibromialgia com canabinóides, os mais comuns sendo sono, tontura e boca seca (STRAND *et al.*, 2023).

Vale ressaltar que os resultados conflitantes nos ensaios clínicos também se refletiram nos estudos observacionais analisados por tal revisão. Possivelmente devido ao fato de o alívio da dor ser apenas medido conforme relato dos pacientes após sofrerem intervenção. Strand *et al.*, (2023) concluiu que adicionar *cannabis* medicinal no tratamento com oxicodona, naloxona e duloxetina melhora significativamente a dor lombar de pacientes que sofrem com fibromialgia, com os próprios relatando tal melhora durante e após 6 meses, tempo de acompanhamento do estudo.

Na revisão sistemática de Anaya *et al.*, (2021), houve conclusões semelhantes, de que não foi possível estabelecer uma eficácia dos canabinóides como analgésico quando usados em fibromiálgicos. Há estudos que sugerem resultados positivos, e outros, nenhuma alteração na dor. Há também estudos que destacam preocupações com efeitos psicoativos, sedação, comprometimento cognitivo e risco de dependência (ANG *et al.*, 2023; GIOSSI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A divergência entre os estudos ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa do perfil de segurança dos canabinóides, especialmente em populações vulneráveis, como pacientes com fibromialgia que frequentemente apresentam comorbidades médicas e psiquiátricas.

Somando-se as questões relacionadas à eficácia e segurança, a divergência na literatura sobre o uso de canabinóides na fibromialgia também levanta considerações éticas e legais. Em muitas jurisdições, o uso de *cannabis* medicinal ainda é objeto de controvérsia devido às preocupações com o abuso, acesso inadequado, regulamentações restritivas e falta de padronização na produção e distribuição de produtos à base de *cannabis*. Essas considerações devem ser cuidadosamente ponderadas ao considerar o uso de canabinóides como parte do plano de tratamento para a fibromialgia.

Em suma, a literatura existente sobre o uso de canabinóides para o tratamento da fibromialgia reflete uma divergência significativa de opiniões e resultados. Enquanto alguns estudos sugerem benefícios potenciais dos canabinóides no alívio da dor e melhora dos sintomas, outros questionam sua eficácia e segurança. Essas divergências destacam a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados, para elucidar melhor o papel dos canabinóides no manejo da fibromialgia. Além disso, é essencial abordar questões éticas, legais e de segurança para garantir uma abordagem equilibrada e baseada em evidências no uso de canabinóides como parte do tratamento da fibromialgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- ANAYA, H. J. M. *et al.* Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: A literature review. *Colombian Journal of Anesthesiology*, v. 49, n. 4, p. 1-13, 2021. doi: 10.5554/22562087.e980.
- ANG, S. P. *et al.* Cannabinoids as a Potential Alternative to Opioids in the Management of Various Pain Subtypes: Benefits, Limitations, and Risks. *Pain and Therapy*, v. 12, n. 2, p. 355-375, 2023. doi: 10.1007/s40122-022-00465-y.
- BADALÀ, F. *et al.* The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy PÁL. *Pharmacognosy Journal*, v. 144, n. 5, p. 724-732, 2010.
- BERGER, A. A. *et al.* Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, v. 34, n. 3, p. 617-631, 2020. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.010.
- BISOGNO, Tiziana *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327.
- BOEHNKE, K. F. *et al.* Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *The Journal of Pain*, jan. 2021.
- BOURKE, S. L. *et al.* Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 240, p. 108216, 1 dez. 2022.
- CAMERON, E. C.; HEMINGWAY, S. L. Cannabinoids for fibromyalgia pain: A critical review of recent studies (2015-2019). *Journal of Cannabis Research*, v. 2, n. 1, 2020. doi: 10.1186/s42238-020-00024-2.
- CECILIO, S. A. J.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. *BrJP*, v. 6, n. Suppl 2, p. 146-152, 2023. doi: 10.5935/2595-0118.20230057-en.
- FITZCHARLES, M. A. *et al.* Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in canada after cannabis legalisation: A cross-sectional study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 39, n. 3, p. S115-S119, 2021. doi: 10.55563/clinxprheumatol/qcyet7.
- GIOSSI, R. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis Seem to Indicate that Cannabinoids for Chronic Primary Pain Treatment Have Limited Benefit. *Pain and Therapy*, v. 11, n. 4, p. 1341-1358, 2022. doi: 10.1007/s40122-022-00434-5.
- HABIB, G.; KHAZIN, F.; ARTUL, S. The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients. *Pain Research and Management*, v. 2021, p. 1-6, 6 set. 2021.
- KATZ-TALMOR, D. *et al.* Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand? *Nature Reviews Rheumatology*, v. 14, n. 8, p. 488-498, 2018. doi: 10.1038/s41584-018-0025-5.
- KHURSHID, H. *et al.* A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus*, v. 13, n. 8, 20 ago. 2021.
- KURLYANDCHIK, I.; TIRALONGO, E.; SCHLOSS, J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 27, n. 3, p. 198-213, 1 mar. 2021.
- KURLYANDCHIK, I. *et al.* Plasma and interstitial levels of endocannabinoids and N-acyl ethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Pain Reports*, v. 7, n. 6, p. E1045, 2022. doi: 10.1097/PR9.0000000000001045.
- LEE, M. C. *et al.* Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*, v. 154, n. 1, p. 124-134, 2013. DOI: 10.1016/j.pain.2012.09.017.

LUCAS, Philippe. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduction Journal*, v. 14, n. 1, p. 10-15, 2017. doi: 10.1186/s12954-017-0183-9.

PERTWEE, R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *International Journal of Obesity*, v. 30, p. S13-S18, 2006. doi: 10.1038/sj.ijo.0803272.

ROBINSON, C. L. *et al.* Scoping Review: The Role of Psychedelics in the Management of Chronic Pain. *Journal of Pain Research*, v. 17, p. 965-973, 11 mar. 2024.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. *Revista brasileira de psiquiatria*, v. 32 Suppl 1, p. S7-14, 2010.

STRAND, N. H. *et al.* Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Biomedicines*, v. 11, n. 6, p. 1-15, 2023. doi: 10.3390/biomedicines11061621.

ÜÇEYLER, N.; HÄUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: Cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 12, n. 1, p. 245, 2011. DOI: 10.1186/1471-2474-12-245.

VAN DE DONK, T. *et al.* An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, v. 160, n. 4, p. 860-869, 2019. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464.

WARE, M. A. *et al.* The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: Results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, v. 110, n. 2, p. 604-610, 2010. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.