

Uso de Cannabis Medicinal no tratamento da dor em Fibromialgia: relato de caso

Use of Medicinal Cannabis in the treatment of pain in Fibromyalgia: case report

Ana Beatriz Dantas Silva, Vanessa Teodoro Laureano, Lucas Vaz Peixoto, Isabela Oliveira Caldeira de Moura, Janaina Yacy Hess Ferreira, Leandro Oliveira Silva, Frederico Barra de Moraes¹

RESUMO

A dor afeta milhões de pessoas no mundo todo, impactando na qualidade de vida, tanto na forma física como em fatores psicológicos, emocionais e espirituais. A fibromialgia é uma síndrome crônica que é manifestada por sensibilidade extrema nos chamados "tender points" e ainda sem muita opção de tratamento farmacológico. Dessa forma, o uso de canabidiol tem se tornado uma opção para tratamento da dor crônica. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente, sexo feminino, com dor músculo esquelética crônica, que foi tratada com diversos medicamentos para dor e antidepressivos. Após aplicação do Índice de Dor Generalizada (IDG) e Escala de Gravidade de Sintomas (EGS), a paciente iniciou tratamento com canabidiol. Para confecção do estudo, foram utilizadas informações provenientes do formulário do paciente. Os resultados no tratamento com canabidiol demonstraram efeito positivo tanto na intensidade da dor quanto nos demais sintomas da fibromialgia, uma vez que esses compostos atuam de forma similar aos endocanabinóides endógenos, no sistema nervoso central e periférico, atuando nos receptores CB1 e CB2. Portanto, o uso de cannabis no tratamento de dor vem sendo uma opção promissora para essa doença, além de reduzir demais sintomas associados à fibromialgia.

Descritores: *Cannabis medicinal; canabidiol; fibromialgia; dor crônica.*

ABSTRACT

Pain affects millions of people worldwide, impacting the quality of life, both physically and in psychological, emotional, and spiritual factors. Fibromyalgia is a chronic syndrome that is manifested by extreme sensitivity in the so-called "tender points" and still without much option for pharmacological treatment. Thus, the use of cannabidiol has become an option for the treatment of chronic pain. The objective of this paper is to report the case of a female patient with chronic musculoskeletal pain, who was treated with several pain medications and antidepressants. After applying the Generalized Pain Index (GDI) and the Symptom Severity Scale (SSS), the patient started treatment with cannabidiol. Information from the patient's form was used to construct the study. The results of the treatment with cannabidiol showed a positive effect both on pain intensity and other symptoms of fibromyalgia,

¹Liga Acadêmica de Anestesia e Dor da FM – UNIFAN.

since these compounds act similarly to endogenous endocannabinoids, in the central and peripheral nervous system, acting on CB1 and CB2 receptors. Therefore, the use of cannabis in pain treatment has been a promising option for this disease, besides reducing other symptoms associated with fibromyalgia.

Keywords: Medicinal cannabis; canabidiol; fibromyalgia; chronic pain.

INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”¹. A dor é o fator médico mais comum que afeta a vida de milhões de pessoas no mundo inteiro². Fatores como duração da dor, estado da dor, acurácia, diferença socioeconômica, nível educacional e diferença de idade podem influenciar e diferenciar o impacto da dor na qualidade de vida².

O impacto da dor na qualidade de vida é negativo, sendo associado não somente à dor física, mas também psicológica, social, emocional e espiritual, podendo levar à ansiedade, depressão e distúrbios do sono³. Os custos para os sistemas de saúde relacionados à dor crônica são altos, considerando, tratamento e prejuízos no dia a dia, por exemplo, redução da produtividade e perda de dias de trabalho por licenças médicas e sofrimento individual⁴. Um estudo demonstrou que a dor crônica é mais prevalente em mulheres do que em homens, não sendo possível relacionar a intensidade da dor crônica com o gênero³. Além disso, a região corporal mais prevalente de dor crônica é a região dorsal/lombar⁴.

Na fase crônica, a dor deixa de ser um sintoma e passa a ser uma doença⁵. A dor crônica pode ser dividida em 3 tipos: nociceptiva, nociplástica e neuropática⁶. A dor nociceptiva surge com a lesão tecidual não-neural atual ou potencial pela ativação de nociceptores; a dor nociplástica surge com a nocicepção alterada, embora não haja lesão tecidual não-neural atual ou potencial pela ativação de nociceptores ou doença ou lesão do sistema nervosa somatossensitivo; dor neuropática causada pela lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo⁵.

Cannabis é uma planta que contém em sua composição diferentes constituintes, dentre eles o tetrahydrocannabinol (THC) que é responsável pelos efeitos psicoativos, e o canabidiol (CBD) que é não psicoativo⁷. Ambos têm sido amplamente estudados devido a sua potente ação analgésica, psicoativa, anti-inflamatória, antioxidante, antipirético, anti espasmódico e relaxante muscular, que ocorre devido aos bloqueios dos receptores CB1 e CB2, atuando como análogos ao canabidiol endógeno, a anandamida⁸. Dessa forma, é possível utilizar medicamentos à base de cannabis que modulam os receptores, atuando na diminuição das dores e consequente redução no uso de opióides⁹.

O objetivo do presente estudo é realizar um relato de caso de dor músculo-esquelética, com fibromialgia, em paciente do sexo feminino, destacando os principais fatores de riscos, diagnóstico e tratamento da doença.

RELATO DE CASO

Paciente, 37 anos, sexo feminino, com relato de dor crônica músculo-esquelética há 4 anos, sendo diagnosticada com fibromialgia. Apresenta Escala Visual Analógica (EVA) de dor = 9, questionário específico para rastreamento de dor neuropática (DN4) = 3; Índice de Dor Generalizada (IDG) = 10 e Escala de Gravidade de Sintomas (EGS) = 5. Sem melhora com tratamento prévio.

A paciente faz uso de medicação para dor, sendo eles oxicodona 10 mg, via oral, de 12 em 12 horas, ciclobenzaprina 10 mg a noite, gabapentina 300 mg, de 6 em 6 horas, desvenlafaxina de 50 mg, via oral, de 12 em 12 horas, celecoxibe 200 mg, via oral, de 12 em 12 horas, trazodona 50 mg, via oral, à noite, além de fisioterapia, acupuntura e psicoterapia.

Foi prescrito novo medicamento para dor, extrato de cannabis 30 mL, com 79,14 mg/mL, usando 5 gotas de 12 em 12 horas na primeira semana e aumento da dose, sendo 2 gotas por semana. A paciente relata estabilização da dor com 10 gotas de 12 em 12 horas, de modo que a EVA = 3 e DN4 = 1.

Dessa forma, foram retirados, inicialmente, o celecoxibe e a oxicodona durante 30 dias. Posteriormente, foi reduzido a dosagem de trazodona e ciclobenzaprina por 3 meses. Paciente ainda mantém o uso de desvenlafaxina e gabapentina após 3 meses de tratamento com extrato de cannabis e não referiu eventos adversos. Além disso, relata melhora do sono e da fadiga.

DISCUSSÃO

A fibromialgia é uma doença considerada uma síndrome de dor crônica generalizada, e que não apresenta outras doenças que expliquem a dor, e se manifesta com sintomas de fadiga, distúrbios de sono, ansiedade e depressão, além de sintomas psiquiátricos¹⁰. Fibromialgia é a terceira doença músculo-esquelética mais comum e sua prevalência aumenta com a idade¹¹.

Diferente de muitas doenças reumáticas, a fibromialgia não possui sintomas visíveis e de fácil diagnóstico. Durante o exame físico, pacientes relatam ter muita sensibilidade à dor quando pressionada em determinados pontos, chamados de *tender points*, podendo ser presentes dos pés à cabeça¹¹.

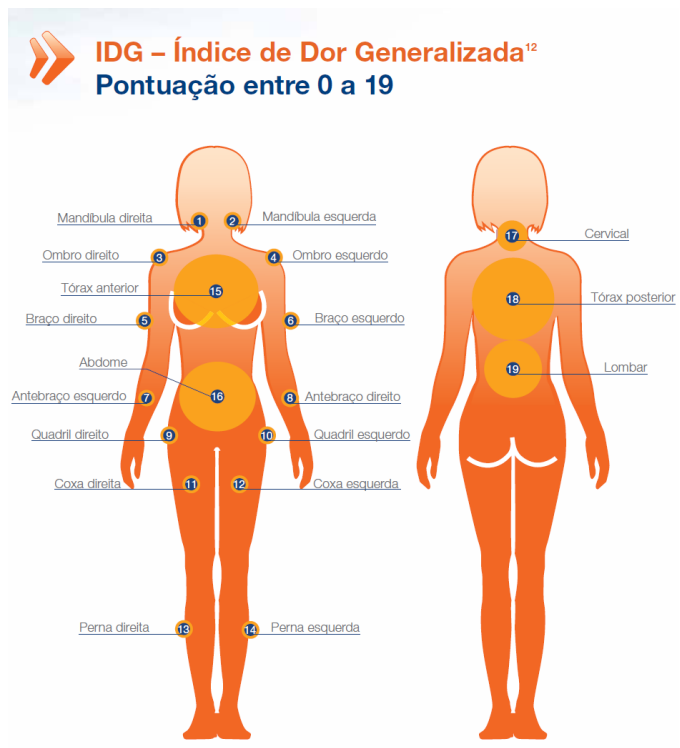
A fisiopatologia da fibromialgia ainda é desconhecida, mas muitos estudos têm ampliado e explorado diversas possibilidades, sendo eles fatores genéticos, imunológicos, sistema autônomo, resposta inflamatória, neurotransmissores e fatores psicológicos¹⁰.

Estudos demonstraram, através de ressonância magnética, que a fibromialgia atua na sensibilização do sistema nervoso central, de modo que há uma redução no fluxo sanguíneo no núcleo talâmico e caudado, que pode ser ocasionado por aumento

nos níveis dos neurotransmissores excitatórios glutamato e substância P.

O *American College of Rheumatology* (ACR) introduziu critérios de classificação de fibromialgia para possibilitar a ampliação do diagnóstico da doença. Dessa forma, os critérios requerem pontos de sensibilidade em, pelo menos, 11 dos 19 pontos e presença de dor generalizada. Dessa forma, é chamado de Índice de Dor Generalizada (IDG) e a pontuação é de 0 a 19.

Além do IDG, o ACR também classifica a dor com base nos sintomas associados, nos últimos 7 dias, chamado de Escala de Gravidade de Sintomas (EGS). Os sintomas incluem fadiga, sono não reparador (acordar cansado), sintomas cognitivos (dificuldade de concentração) e sintomas somáticos (dores e síndrome do cólon irritável). A pontuação do EGS varia de 0 a 12 (Figura 1, 2 e 3).



IDG = Somatória do número de áreas dolorosas durante a última semana.

Figura 1. Índice de Dor Generalizada nos critérios de fibromialgia do ACR 2010.

Existem muitos estudos farmacológicos recomendados para o tratamento de fibromialgia, mas a eficácia é questionada e limitada¹². Estudos relatam que o uso de amitriptilina, em dose baixa, e antidepressivo tricíclico mostrou uma redução de 30% no nível de dor, além de baixo efeito no distúrbio do sono¹². Além do tratamento farmacológico, o tratamento não farmacológico inclui atividade física como exercícios do tipo aeróbicos, resistência e alongamento¹³, além de fisioterapia, acupuntura, hidroterapia e hipnoterapia¹⁴.

Entretanto, devido a importância do tratamento e impacto na melhoria da qualidade de vida de pacientes com dor crônica, outras alternativas têm sido estudadas. Estudos identificaram fatores neurobiológicos da fibromialgia correlacionados com dor nociplástica¹¹. Dessa forma, o uso de cannabis no

EGS – Escala de Gravidade de Sintomas¹²
Escore final entre 0 e 12

Marcar a intensidade dos sintomas, conforme o paciente está se sentindo nos últimos 7 dias

Fadiga (cansaço ao executar atividades)	0	1	2	3
Sono não reparador (acordar cansado)	0	1	2	3
Sintomas cognitivos (dificuldade de memória, concentração etc.)	0	1	2	3
Sintomas somáticos (dores, síndrome do cólon irritável, olhos secos etc)	0	1	2	3

0 – nenhum problema / sintoma
1 – problemas leves e, em geral, intermitentes OU poucos sintomas
2 – problemas moderados e frequentes OU moderado número de sintomas
3 – problemas graves, permanentes e causando impacto na qualidade de vida OU grande quantidade de sintomas

Figura 2. Escala de Gravidade de Sintomas dos critérios de fibromialgia do ACR 2010.

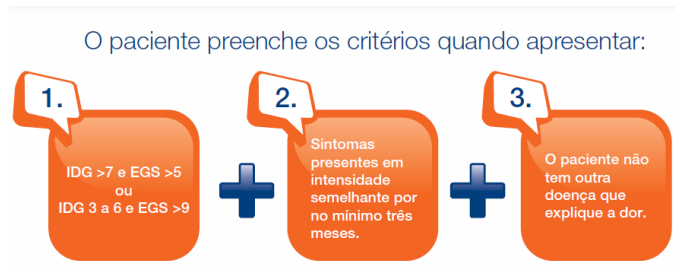


Figura 3. Critérios para fibromialgia do ACR 2010.

tratamento da fibromialgia tem emergido como uma alternativa promissora no manejo da dor¹⁰.

A planta cannabis contém mais de 60 substâncias, mas as principais são canabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC) e canabinol (CBN). Essas substâncias são compostos que atuam de forma endógena e exógena, sendo diferenciados em fitocannabinóides, endocannabinóides e canabidiol sintético¹⁵. Os principais ligantes endocannabinóides são anandamida e 2-araquidonilglicerol, responsáveis pela regulação da dor e inflamação¹⁵.

O sistema endocanabinóide (SEC) possui um papel de importante na modulação de processos fisiológicos incluindo homeostase intestinal, modulação da motilidade gastrointestinal, sensação visceral e imunomodulação inflamatória, sendo, portanto, um sistema vital¹⁶. O SEC é constituído por 4 elementos principais: 1) os receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G; 2) endocanabinóides endógenos que possui como alvo esses e outros receptores; 3) enzimas que catalisam a biossíntese e metabolismo dos endocanabinóides e 4) mecanismos específicos incluídos no acúmulo de células endocanabinóides¹⁷.

Estudos mostram que o canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC) são responsáveis por imitar a ação dos endocanabinóides, através da ligação destes aos receptores CB1, no sistema nervoso central e periférico, controlando a homeostasia da neurotransmissão, e CB2, no sistema imune e tem atividade protetora¹⁸. Dessa forma, eles conseguem modular a ação de outros neurotransmissores como, por exemplo, serotonina, dopamina,

noradrenalina, acetilcolina, gaba, glutamato e encefalinas¹⁹. Desta feita, o cannabis medicinal tem grande potencial de atuação nas dores crônicas²⁰. É válido ressaltar que o composto THC possui efeito psicoativo no sistema nervoso central e está relacionado com maiores efeitos adversos¹⁹.

O efeito analgésico do canabidiol e seus ligantes são mediados pelo receptor CB1 através da inibição pré-sináptica do ácido gama-aminobutírico (GABA) e transmissão do glutamatérgica, na qual suprime a excitação neuronal¹⁰. A partir dessa supressão, ocorre a modulação da dor (Figuras 4).

Em um estudo com 101 pacientes diagnosticados com fibromialgia, foram submetidos a tratamento com canabidiol e a resposta ao tratamento foi positiva, de modo que 47% descontinuaram o tratamento com outros medicamentos e 51% reduziram a dose dos medicamentos. Ainda nesse estudo, 77% dos pacientes relataram melhora da dor e do sono²¹. Outro estudo relata o uso de THC em pacientes com fibromialgia, sendo que os pacientes relatam melhora significativa da intensidade da dor, além da melhora do humor e qualidade de vida²².

O uso de canabidiol em pacientes com fibromialgia (68%) é maior do que em pacientes que relatam qualquer outro tipo de dor reumática (26%) e a explicação pode estar relacionada ao maior nível de ansiedade e alexitimia, ou seja, pacientes que não conseguem descrever sensações corporais²³.

O mecanismo de ação da cannabis e seu potencial terapêutico tem sido objeto de estudos ao longo da história medicinal, sendo o tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) os dois componentes encontrados em maior concentração. O THC estabelece uma atividade agonista com os receptores CB1 e CB2, porém as pesquisas restringiram-se mais ao potencial terapêutico do CBD, por ele não produzir efeitos comportamentais típicos do uso da cannabis²⁴.

Os recentes estudos mostraram que o uso de agonistas de

CB2 demonstram uma alteração na redução do influxo de cálcio (Ca²⁺), redução do AMPc que leva à dessensibilização do receptor transitório de potencial vanilóide subtipo 1 (TRPV1), que é responsável pela hiperalgesia com ligantes inflamatórios. Os canabíoides endógenos ativam a TRPV1 e bloqueiam a hiperalgesia inflamatória e modulam a dor²⁵.

Estudos feitos com camundongos, o uso da CBD demonstrou baixa afinidade para o receptor acoplado à proteína G canabíóide CB1 e, em contrapartida, demonstrou uma ação agonista com o receptor da serotonina 5-HT1A, amplificando a sua atividade. O estudo demonstrou ainda que o uso da CBD atuou efetivamente na prevenção das alodínias mecânicas e frias²⁶.

Sendo a serotonina um neurotransmissor que atua na regulação do humor, sono, ritmo cardíaco, temperatura corporal, sensibilidade, dentre outros, em casos de dor ela pode estar diminuída levando a transtornos de humor, ansiedade e depressão em humanos. O uso da CBD demonstrou resultados positivos nos casos de transtorno de humor, prevenindo os efeitos ansiolíticos induzidos pelo estresse, revertendo o comportamento de ansiedade²⁶.

O estudo da percepção da dor e sua modulação tem incluído o uso de canabíoides com amplas finalidades terapêuticas que envolvem o SNC e SNP. Os receptores CB1, CB2 e TRPV1 estão relacionados com a dor, ansiedade e consolidação de memória e mesmo a sua modulação não sendo totalmente compreendida, o tratamento utilizando da CBD mostrou-se efetivo no controle da dor desencadeada por sensibilidade mecânica e térmica, além de melhorar o sistema afetivo-emocional no modelo de dor neuropática induzida por lesão²⁷.

O conhecimento do estudo do mecanismo de ação do CBD age diretamente nos receptores serotoninérgicos (5HT1a), nos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), regulando a remodelação do citoesqueleto durante os movimentos das proteínas, e ligam-se ainda aos receptores opióides dopaminérgicos

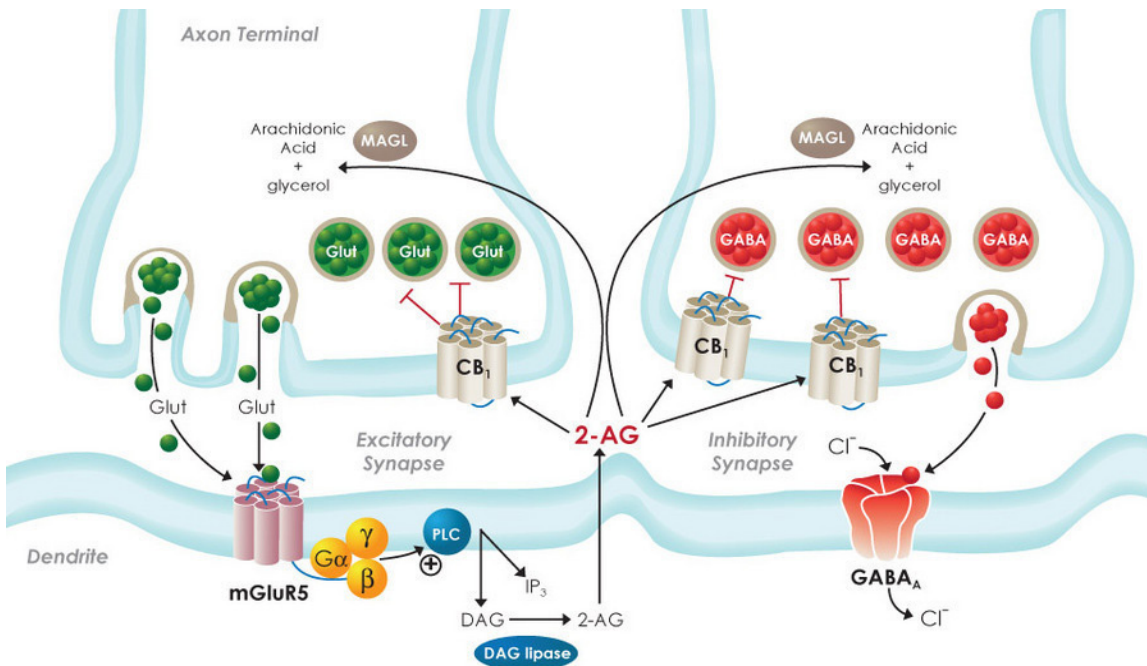


Figura 4. Atuação dos receptores CB1 nos neurotransmissores GABA e glutamato.

contribuindo com papel significativo no controle dos efeitos fisiopatológicos da dor²⁴.

Foi demonstrado também que o CBD se liga e inibe a atividade de várias vias do citocromo P450 (CYPs) e lipooxigenases (LOXs) que estão envolvidas na produção de fatores inflamatórios a partir da cascata do ácido araquidônico. O CBD também demonstrou estar envolvido na inibição da enzima que converte serotonina em melatonina e na inibição da enzima que cataboliza o triptofano - aminoácido essencial utilizado pelo cérebro²⁴.

Estudos recentes para o tratamento da fibromialgia têm empregado o uso da cannabis para estudar a redução da dor quando os métodos convencionais não atingem sua potencialidade. Na fibromialgia, o sistema imunológico ativo as células da microglia ao liberar citocinas, interleucinas (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) que promovem a sensibilização SNC e a desregulação da resposta imunológica levando a hiperresponsividade sensorial e hipersensibilização à dor²⁸.

Com a pandemia da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), os pacientes portadores de fibromialgia relataram que em virtude do estresse mental advindo do estado de pânico causado pela doença, os sintomas da fibromialgia tornaram-se mais intensos e dolorosos. Acredita-se que a fisiopatologia da doença é baseada no estresse que leva a liberação de CRH pelo hipotálamo, que por sua vez estimula a secreção de ACTH pela glândula hipófise, que estimula a secreção de glicocorticoides pela glândula adrenal que são responsáveis pela modulação da resposta imune²⁸.

O uso dos canabíoides, devido a sua ação anti-inflamatória e imunomoduladora, tem sido amplamente utilizado no tratamento da fibromialgia, pois eles podem reduzir a sensibilização das vias sensoriais nociceptivas nos casos de dores crônicas²⁸.

Os efeitos antinociceptivos do uso do CBD isolado e do CBD combinado nas várias doenças relacionadas à dor podem variar de acordo com a dose e a via de administração do medicamento. Os estudos pré-clínicos e clínicos, sugerem um potencial efeito sobre o controle da dor neuropática, da dor inflamatória, da dor relacionada à artrite, e dos vários outros modelos de dor, reduzindo a alodinia nos pacientes²⁴.

O uso dos canabíoides para o tratamento de uma variedade de patologias tem uma cultura milenar, e seus estudos recentes têm identificado seu elevado potencial psicoativo para o uso da analgesia. Enquanto o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) está relacionado com os efeitos psicoativos de analgesia, o canabidiol (CBD) é conhecido por não ser psicoativo na indução da euforia²⁵.

Sendo o CBD um potente inibidor da recaptação de adenosina, e possuir um complexo perfil farmacológico, a sua ação é variável, podendo atuar como agonista indireto dos receptores canabíoides, ou antagonizar diretamente o receptor CB1²⁴.

O sistema endocanabíóide é muito semelhante ao sistema opioides, pois ambos são encontrados no sistema nervoso e encontram-se relacionados com o potencial controle da dor²⁹.

No Canadá o uso da nabilona, um derivado do delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), tem sido utilizado para o tratamento de náuseas e vômitos durante a quimioterapia. Os estudos quanto aos benefícios do uso desse canabíóide sintético, demonstraram uma redução significativa nos limiares de dor de pacientes com

fibromialgia após 4 semanas de uso, porém não houve a remissão total dos sintomas²⁹.

O uso da nabilona demonstrou ser eficaz no tratamento da fibromialgia com quadros de comprometimento funcional acentuado, porém a sua descontinuidade parece não ter nenhum efeito duradouro nos indivíduos tratados. Porém, mesmo com a falta de compreensão sobre a fisiopatologia da fibromialgia, os benefícios trazidos pelo uso de canabíoides faz com que ele seja uma terapia complementar para pacientes com fibromialgia, trazendo melhorias para a sua qualidade de vida²⁹.

Estudo realizado com 114 indivíduos comparou o uso da nabilona com a amitriptilina, o que demonstrou que o uso do canabíóide sintético promoveu o mesmo efeito do antidepressivo, melhorando o humor, a qualidade de vida e a dor dos pacientes com fibromialgia³⁰.

Apesar das limitadas evidências sobre o uso de canabíoides para o tratamento da fibromialgia, os estudos vêm mostrando o seu efeito estabilizador da dor e do estresse, sugerindo um potencial terapêutico no tratamento de indivíduos portadores da síndrome da fibromialgia³¹.

Os pacientes que sofrem de dor crônica necessitam fazer o uso de diversos medicamentos por muitos anos, e com os estudos referentes ao potencial terapêutico do uso de cannabis, é possível inferir que se trata de um fármaco promissor para o tratamento e, conseqüentemente, alívio da dor. Entretanto, muitos estudos ainda estão em andamento, possibilitando resultados ainda mais favoráveis (Figura 5).

O QUE A MACONHA DÁ

A Cannabis tem mais de 400 substâncias, sendo que 60 estão presentes exclusivamente em sua composição

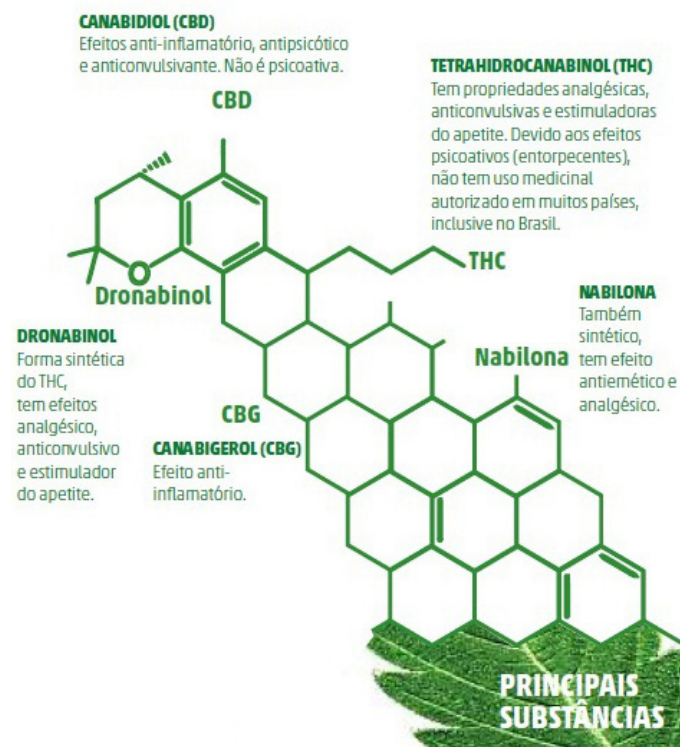


Figura 5. Principais alcalóides da cannabis medicinal e seus efeitos.

REFERÊNCIAS

1. De Santana, J. M.; Perissinotti, D. M. N.; Oliveira Junior, J. O. De, Correia, L. M.f.; Oliveira, C. M. De, Fonseca, P. R. B. da. Revised definition of pain after four decades. *BrJP* [Internet], 3, 3:197–8, 2020.
2. Niv, D. & Kreitler, S. Pain And Quality Of Life. *Pain Practice*, 1, 2, 150–161, 2001.
3. Kanematsu, J. Dos S.; Atanazio, B.; Cunha, B. F.; Caetano, L. P.; Arada, D. M. Y. Impacto da dor na qualidade de vida do paciente com dor crônica. *Rev Med (São Paulo)*, 101, 3:e-192586, 2022.
4. Aguiar, D. P.; Souza, C. P. De Q.; Barbosa, W. J. M.; Santos-Júnior, F. U.; Oliveira, A. S. de. Prevalência de dor crônica no Brasil: revisão sistemática. *BrJP São Paulo*, 4, 3:257-67, 2021.
5. Coluzzi, F.; Fornasari, D.; Pergolizzi, J.; Romualdi, P. From Acute To Chronic Pain: Tapentadol In The Progressive Stages Of This Disease Entity. *European Review for medical and Pharmacological Sciences*, 21, 1672-1683, 2017.
6. Rahman, S.; Archana, A.; Dutta, D.; Kumar, V.; Kim, J.; Jan, A. T.; Minakshi, R. The onus of cannabinoids in interrupting the molecular odyssey of breast cancer: A critical perspective on UPRER and beyond. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27, 437–445, 2019.
7. Silva, R. G.; Remtula, S. P.; Gonçalves, T. C. Canabinoides na dor crônica: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam*, 37:133-44, 2021.
8. Zeraatkar, D.; Cooper, M. A.; Agarwal, A.; Vernooij, R. W. M.; Leung, G.; Loniewski, K.; Dookie, J. E.; Ahmed, M. M.; Hong, B. Y.; Hong, C.; Hong, P.; Couban, R.; Agoritsas, T.; Busse, J. W. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*, 12:e054282, 2022.
9. Johal, H.; Devji, T.; Chang, Y.; Simone, J.; Vannabouathong, C.; Bhandari, M. Cannabinoids In Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 13: 1–13, 2020.
10. Khurshid, H.; Qureshi, I. A.; Jahan, N.; Went, T. R.; Sultan, W.; Sapkota, A.; Alfonso, M. A Systematic Review Of Fibromyalgia And Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus*, 13, 8: e17332, 2021.
11. Sarzi-Puttini, P.; Giorgi, V.; Marotto, D.; Atzeni, F. Fibromyalgia: An Update On Clinical Characteristics, Aetiopathogenesis And Treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 645–660, 2020.
12. Sagy, I.; Schleider, L. B.; Abu-Shakra, M.; Novack, V. Safety And Efficacy Of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J. Clin. Med*, 8, 807, 2019.
13. Couto, N.; Monteiro, D.; Cid, L.; Bento, T. Effect Of Different Types Of Exercise In Adult Subjects With Fibromyalgia: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Clinical Trials. *Scientific Reports*, 12:10391, 2022.
14. Goldenberg, D. L., Burckhardt, C., & Crofford, L. Management Of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA*, 292, 19, 2388–2395, 2004.
15. Pantoja-Ruiz, C.; Restrepo-Jimenez, P.; Castañeda-Cardona, C.; Ferreirós, A.; Rosselli, D. Cannabis And Pain: A Scoping Review. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 72, 1, 142-151, 2022.
16. Hryhorowicz, S.; Kaczmarek-Rys, M.; Zielinska, A.; Scott, R. J.; Stomski, R.; Plawaski, A. Endocannabinoid System As A Promising Therapeutic Target In Inflammatory Bowel Disease - A systematic review. *Front. Immunol.*, 12, 790803, 2021.
17. Plancarte-Sánchez, R.; Mansilla-Olivares, A.; Reyes-Pacheco, V. A. De Los, Meneses-González, F. Therapeutic Applications Based On Cannabinoids Action. *Gac Med Mex.*, 155:283-294, 2019.
18. chang, Y.; Zhu, M.; Vannabouathong, C.; Mundi, R.; Chou, R. S.; Bhandari, M. Medical Cannabis for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review of Health Care Recommendations. *Pain Research and Management*, Article ID 8857948, 9 pages, 2021.
19. Anaya, H. J. M.; Ortiz, M. p. T.; Valencia, D. H. F.; Ribero, O. F. G. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review. *Colombian Journal anesthesiology*, 49:e980, 2021.
20. Zou, S & Kumar, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 833, 2018.
21. Habib, G. & Avisar, I. The consumption of cannabis by fibromyalgia patients in Israel. *Pain Res Treat*, 2018:7829427, 2018.
22. Weber, J.; Schley, M.; Casutt, M.; Gerber, H. Schuepfer, G.; Rukwied, R.; Schleinzer, W.; Ueberall, M.; Konrad, C. Tetrahydro- cannabinol (Delta 9-THC) Treatment in

chronic central neuropathic pain and fibromyalgia patients: Results of a multicenter survey. *Anesthesiol Res Pract.*, 827290, 2009.

23. Guillouard, M.; Authier, N.; Pereira, B.; Soubrier, M.; Mathieu, S. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 00:1–8, 2020.
24. Mlost, J.; Bryk, M.; Starowicz, K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, n. 21, 23 novembro 2020. 8870.
25. Anand U; Pacchetti B.; Anand P; Sodergren M. H. Cannabis-Based Medicines And Pain: A Review Of Potential Synergistic And Entourage Effects. *Pain Management*, n. 4, abril 2021. 395-403.
26. Gregorio, D. D.; Mclaughlin R. J.; Posa, L.; Ochoa-Sanchez, R.; Enns, J.; Lopez-Canul, M.; Aboud, M.; Maione, S.; Comai, S.; Gobbi, G. Cannabidiol Modulates Serotonergic Transmission and Prevents Allodynia and Anxiety-Like Behavior in a Model of Neuropathic Pain. *PAIN: The Journal International Association for the Study of Pain*, 160, Janeiro 2019. 136-150.
27. Cardoso, G. K. S.; Lopes, W. L.; Hallak, J. E.; Crippa, J. A.; Zuardi, A. W.; Cairasco, N. G.; Panissi, C. R. A. L. Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors. *Neuropharmacology*, São Paulo, 197, 9 Julho 2021. 108712.
28. Khurshid, H.; Qureshi, I. A.; Jahan, N.; Went, T. R.; Sultan, W.; Sapkota, A.; Alfonso, M. A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus*, 13, 21 Agosto 2021. e17332.
29. Skrabek, R. Q.; Galimova, L.; Ethans, K.; Perry, D. Nabilone For The Treatment of Pain in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 9, n. 2, Fevereiro 2008. 164-173.
30. Ware, M. A., Fitzcharles, M. A.; Joseph, L.; Shir, Y. The Effects Of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*, 110, Fevereiro 2010. 604-610.
31. Donk, T. V. D., Niestersa, M.; Kowal, M. A.; Olofsen, E.; Dahan, A.; Velzen, M. V. An Experimental Randomized Study On The Analgesic Effects Of Pharmaceutical-Grade Cannabis In Chronic Pain Patients With Fibromyalgia. *PAIN: The Journal International Association for the Study of Pain*, 4, n. 160, Abril 2019. 860-869.