



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO DO CURSO DE BIOMEDICINA**

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL (CBD): UMA REVISÃO SOBRE O
USO NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**

THAYS LUCAS COFFI LIRIO E MARIA REGINA PONCIANO ALVES

**Goiânia
2025**



THAYS LUCAS COFFI LIRIO E MARIA REGINA PONCIANO ALVES

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL (CBD): UMA REVISÃO SOBRE O
USO NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Goiás como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Jorge da Silva Jr.

Goiânia, 2025

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, por ter nos concedido força, sabedoria e perseverança para chegarmos até este momento tão especial.

Aos nossos pais, expressamos nossa mais profunda gratidão por todo o amor, apoio e sacrifício ao longo dessa caminhada. Obrigada por acreditarem em nosso potencial, mesmo quando isso significou abrir mão de seus próprios sonhos para que pudéssemos realizar os nossos. Esta conquista também é de vocês.

Aos amigos que compartilharam conosco essa jornada, tornando-a mais leve, alegre e significativa, nosso sincero obrigado. Vocês amenizaram a saudade de casa, ofereceram apoio nos momentos difíceis e construíram memórias que levaremos para toda a vida.

Ao nosso orientador, Professor Dr. Nelson Jorge da Silva Júnior, por sua dedicação incansável, paciência e atenção cuidadosa durante cada etapa deste trabalho. Sua orientação foi essencial para que este projeto se concretizasse, e seremos eternamente gratas por sua contribuição.

Agradecemos também ao Professor Dr. Marco Aurélio Mendes Elias, por sua valiosa colaboração, parceria e disponibilidade ao longo de toda a elaboração deste trabalho. Sua contribuição foi essencial para o desenvolvimento deste projeto e para o nosso crescimento acadêmico.

À banca examinadora, composta pela Professora Dra. Iasmim Ribeiro da Costa e pelo Professor Dr. Paulo Roberto de Melo Reis, agradecemos pela generosidade em aceitar nosso convite e por enriquecer este momento com sua presença e saber.

Agradecemos à Pontifícia Universidade Católica de Goiás por nos acolher ao longo desses quatro anos, proporcionando uma formação sólida, repleta de conhecimento, aprendizado e crescimento pessoal e profissional. Estendemos nossa gratidão à Coordenação do Curso de Biomedicina, pelo apoio constante e pela dedicação em nos guiar durante toda a trajetória da graduação. O nosso sincero muito obrigado.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa trajetória, deixamos nosso mais sincero agradecimento. Este é um marco que carregará para sempre a marca do apoio de cada um de vocês.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	vii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 Fibromialgia.....	4
2.1.1 Aspectos epidemiológicos	7
2.1.2 Fisiopatologia e etiologia	8
2.1.3 Mecanismo molecular da fibromialgia.....	8
2.1.4 Sensibilização central	8
2.1.5 Sintomas e manifestações clínicas.....	11
2.1.6 Critérios diagnósticos	12
2.1.7 Comorbidades associadas	13
2.1.8 Impacto psicossocial e na qualidade de vida.....	14
2.1.9 Abordagens terapêuticas	14
2.1.10 Avanços na pesquisa e perspectivas futuras	14
2.2 As espécies de <i>Cannabis</i>	15
2.2.1 Classificação taxonômica da <i>Cannabis</i>	15
2.2.2 Descrição botânica	17
2.2.3 Variedades e principais espécies.....	17
2.2.4 Cultivares e híbridos	19
2.2.5 Distribuição geográfica e ocorrência natural.....	19
2.2.6 Relação com ambientes cultivados e silvestres	21
2.2.7 Considerações taxonômicas modernas e controvérsias.....	21
2.2.8 Importância botânica e etnobotânica	23

2.2.9 Ecologia geral e impacto humano na dispersão	23
2.2.10 Considerações.....	25
2.3 O uso terapêutico do canabidiol: origem, aplicações clínicas e sua relevância no tratamento da fibromialgia.....	26
2.3.1 Histórico do uso do canabidiol	26
2.3.2 Propriedades farmacológicas do canabidiol	29
2.3.3 Sistema endocanabinoide e mecanismos de ação do CBD	29
2.3.4 Aplicações terapêuticas gerais do canabidiol	31
2.3.5 O canabidiol no tratamento da dor crônica	32
2.3.6 O uso do canabidiol em pacientes com fibromialgia.....	34
2.3.7 Segurança, tolerabilidade e efeitos adversos do canabidiol.....	36
2.3.8 Considerações éticas e sociais	37
2.3.9 Avanços na pesquisa e perspectivas futuras	38
2.3.10 Considerações.....	39
2.4 Mecanismos de analgesia do canabidiol.....	41
2.4.1 Sistema endocanabinoide	41
2.4.2 Receptores TRPV1	41
2.4.3 Receptores 5-HT1A.....	41
2.4.4 Receptores PPAR- γ	41
2.4.5 Modulação da Ativação Microglial e Glutamato	41
2.4.6 Aumento da Adenosina.....	42
3. OBJETIVOS	43
3.1. Objetivo Geral	43
3.2. Objetivos Específicos.....	43
4. MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 Coleta dos dados	43
4.2 Análise dos dados.....	44

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	45
4.4 Aspectos Éticos	45
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Histórico e evolução do uso terapêutico do CBD	49
6.2 Formas de administração	50
6.3 Eficácia do canabidiol no tratamento da fibromialgia	50
6.4 Sistema endocanabinoide na fibromialgia	51
6.5 Efeitos adversos do CBD	52
6.6 Aspectos legais e regulamentares do CBD	53
6.7 Limitações	53
6.8 Pontos fortes	54
7. CONCLUSÃO	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
9. ANEXOS	64



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos resultados dos estudos incluídos na revisão quanto à eficácia e segurança do canabidiol (CBD) no tratamento da fibromialgia.....	48
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação ilustrativa de um frasco de óleo de cannabis com contagem de plantas.....	3
Figura 2. Principais Sintomas Associados à Síndrome da Fibromialgia.....	6
Figura 3. Prevalência da Síndrome da Fibromialgia (%) em Diferentes Populações..	7
Figura 4. Alterações neurobiológicas envolvidas na sensibilização central.....	9
Figura 5. Causas subjacentes e conexões genéticas da fibromialgia.....	11
Figura 6. Sintomas gerais da fibromialgia	12
Figura 7. Critérios de Diagnóstico e Gravidade para Fibromialgia: Índice de Dor Disseminada (WPI).....	13
Figura 8. Classificação taxonômica de Cannabis.....	16
Figura 9. Tipos de espécies da Cannabis.....	19
Figura 10. Sistema Endocanabinoide.....	28
Figura 11. Mecanismo de ação do CBD.	31
Figura 12. O canabidiol no tratamento da dor crônica	33
Figura 13. Representação dos receptores canabinoides CB1 e CB2 no organismo humano.	42
Figura 14. Categorização da contagem dos artigos incluídos na presente revisão sistemática, com base nos desfechos relatados acerca da eficácia e segurança da <i>Cannabis</i> no manejo da fibromialgia.	46
Figura 15. Percentual de artigos científicos incluídos após triagem e análise de critérios de inclusão e exclusão.	47
Figura 16. Classificação dos artigos científicos incluídos sobre o uso da Cannabis na fibromialgia.....	48

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do canabidiol (CBD) como intervenção terapêutica no tratamento da fibromialgia, por meio de uma revisão sistemática da literatura. A fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética crônica, distúrbios do sono, fadiga e alterações cognitivas, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Foram incluídos 51 estudos publicados entre 2004 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, seguindo as diretrizes do PRISMA. Os achados demonstraram que 82,1% dos estudos relataram efeitos terapêuticos positivos do CBD, especialmente na redução da dor crônica, na melhora do sono e no controle da ansiedade. Em 4% dos artigos, observou-se que o CBD teve eficácia superior ao placebo. Cerca de 12% relataram efeitos adversos leves a moderados, como sonolência e náuseas, e 1,9% não evidenciaram diferença significativa entre o CBD e o placebo. Os efeitos benéficos do CBD são atribuídos à sua atuação multifatorial sobre o sistema endocanabinoide e receptores como 5-HT1A e TRPV1, responsáveis pela modulação da dor, inflamação e humor. A via sublingual foi a mais utilizada, com dosagens ajustadas individualmente. Apesar do potencial terapêutico, limitações metodológicas, custo elevado e barreiras regulatórias ainda restringem o uso clínico do CBD. Conclui-se que o CBD representa uma alternativa complementar promissora para o manejo da fibromialgia, sendo necessária a realização de estudos clínicos mais robustos para confirmação de sua eficácia e segurança.

Palavras-chaves: Óleo de cannabis, canabidiol, canabinoide, fibromialgia, fibrosite, dor reumática, dor muscular crônica e neurastenia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the efficacy and safety of cannabidiol (CBD) as a therapeutic intervention in the treatment of fibromyalgia through a systematic review of the literature. Fibromyalgia is a syndrome characterized by chronic musculoskeletal pain, sleep disturbances, fatigue, and cognitive impairment, with a significant impact on patients' quality of life. A total of 51 studies published between 2004 and 2024 were included, selected from the PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, following PRISMA guidelines. Findings showed that 82.1% of the studies reported positive therapeutic effects of CBD, particularly in reducing chronic pain, improving sleep quality, and managing anxiety. In 4% of the articles, CBD was found to be more effective than placebo. Approximately 12% reported mild to moderate adverse effects, such as drowsiness and nausea, while 1.9% found no significant difference between CBD and placebo. The beneficial effects of CBD are attributed to its multifactorial action on the endocannabinoid system and receptors such as 5-HT1A and TRPV1, which are involved in the modulation of pain, inflammation, and mood. The sublingual route was the most commonly used, with dosages individually adjusted. Despite its therapeutic potential, methodological limitations, high cost, and regulatory barriers still restrict the clinical use of CBD. It is concluded that CBD represents a promising complementary alternative for the



management of fibromyalgia, although more robust clinical trials are needed to confirm its efficacy and safety.

Keywords: Cannabis oil, cannabidiol, cannabinoid, fibromyalgia, fibrositis, rheumatic pain, chronic muscle pain, neurasthenia.

1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome crônica caracterizada por dor musculoesquelética difusa, persistente por mais de três meses e sem causa aparente (Puttini *et al.*, 2020). Entre os principais sintomas estão fadiga extrema, distúrbios do sono, como insônia e sono não reparador, cefaleias frequentes, muitas vezes relacionadas à enxaqueca, dificuldades cognitivas (“*fibro fog*”) e hipersensibilidade a estímulos táteis, térmicos e sensoriais (Wang *et al.*, 2023). Também é comum a presença de transtornos psicológicos, como depressão e ansiedade, agravados pela dor constante, cansaço e sensação de incapacidade, comprometendo as atividades diárias (Hadlandsmyth *et al.*, 2019). A fibromialgia é, portanto, considerada uma síndrome de sensibilidade central, na qual estímulos repetidos aumentam a excitabilidade dos neurônios da dor, amplificando a percepção dolorosa. Esse fenômeno, associado a uma neuroplasticidade disfuncional, faz com que estímulos repetidos causem dor intensificada, influenciados por neurotransmissores como serotonina e noradrenalina (Arnold *et al.*, 2008).

O diagnóstico da fibromialgia tem sido aprimorado com o uso do Índice de Dor Generalizada (*Widespread Pain Index – WPI*), desenvolvido para padronizar e tornar mais preciso o reconhecimento da síndrome (Sanchez *et al.*, 2020; Wolfe *et al.*, 2016). Esse índice surgiu a partir da revisão dos critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology – ACR*), que em 1990 baseava-se na presença de pontos dolorosos à palpação. Em 2010, e com atualização em 2016, Wolfe e colaboradores propuseram um novo conjunto de critérios mais objetivos, combinando o WPI com a Escala de Gravidade dos Sintomas (*Symptom Severity Scale – SS*) (Banafsheh *et al.*, 2019; Goldenberg, 2019). Essa combinação permite avaliar tanto a distribuição da dor no corpo quanto a intensidade de sintomas como fadiga, distúrbios do sono e dificuldades cognitivas (Wolfe *et al.*, 2016). Juntos, esses instrumentos funcionam como um “termômetro clínico”, oferecendo uma estimativa abrangente do padrão e da gravidade dos sintomas, além de auxiliar no monitoramento da evolução do quadro (Bedson *et al.*, 2019; Cowen *et al.*, 2015). Embora ainda não se conheça uma causa específica para a fibromialgia, evidências indicam alterações no processamento da dor pelo sistema nervoso central, possivelmente associadas a fatores genéticos, mecanismos

periféricos de dor, aspectos psicológicos e até imunológicos (Palstam & Mannerkorpi, 2017; Siracusa, 2021).

Embora a fibromialgia seja geralmente tratada por meio de uma combinação de fármacos e intervenções não farmacológicas, como exercícios físicos, técnicas de autogestão e acupuntura, muitos pacientes ainda recorrem principalmente a medicamentos devido à maior acessibilidade e facilidade de uso (Boehnke *et al.*, 2022; Macfarlane *et al.*, 2017). O consenso brasileiro para o tratamento da fibromialgia recomenda o uso de analgésicos como tramadol associado ao paracetamol, além de fármacos moduladores da dor, como tropisetrona, gabapentina e pregabalina, e hipnóticos como zopiclona e zolpidem para distúrbios do sono (Heymann *et al.*, 2010). No entanto, esses medicamentos apresentam eficácia limitada, beneficiando apenas parte dos pacientes, com efeitos geralmente moderados e potenciais efeitos adversos que comprometem seu uso contínuo. Diante dessas limitações, cresce o interesse por terapias alternativas, como o uso de canabinoides, compostos ativos extraídos da planta *Cannabis sativa*, incluindo o canabidiol (CBD), especialmente no manejo da dor crônica (Boehnke *et al.*, 2021; Wallit *et al.*, 2016). Recentemente, o canabidiol tem ganhado destaque entre reumatologistas, que cada vez mais recomendam seu uso como uma alternativa complementar no tratamento da fibromialgia, sobretudo em casos refratários aos tratamentos convencionais (Jain & Moorthy, 2022).

O óleo de cannabis, rico em canabidiol (CBD), tem sido amplamente investigado como alternativa terapêutica na fibromialgia, devido ao seu potencial analgésico, anti-inflamatório e modulador do sistema endocanabinoide. Seus efeitos envolvem a regulação da dor crônica, do sono e da ansiedade, fatores centrais na fisiopatologia da síndrome. A Figura 1 ilustra uma representação visual do óleo de cannabis, destacando sua relevância no contexto terapêutico analisado neste trabalho (**Figura 1**).



Figura 1. Representação ilustrativa de um frasco de óleo de cannabis com contágotas e folha da planta. Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial exclusivamente para fins acadêmicos.

A *C. sativa* é uma planta de uso milenar, tradicionalmente cultivada por suas múltiplas aplicações medicinais, recreativas e industriais (Schilling *et al.*, 2020). Suas flores concentram mais de cem fitocanabinoides, entre os quais o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os mais abundantes e amplamente estudados. O CBD, em particular, tem despertado crescente interesse devido ao seu perfil terapêutico promissor e à ausência de efeitos psicoativos, diferentemente do THC. Esses compostos atuam sobre o sistema endocanabinoide humano, um sistema regulador essencial à homeostase, composto por receptores como o CB1, localizado predominantemente no sistema nervoso central, e o CB2, encontrado majoritariamente em células do sistema imunológico (Vogel *et al.*, 1993). Através dessa interação, os canabinoides modulam processos fisiológicos relacionados à dor, inflamação, humor e neurotransmissão. Historicamente, formulações à base de *Cannabis* já eram empregadas em diversas culturas no manejo de sintomas como dor crônica, convulsões, náuseas e distúrbios afetivos (Bonini *et al.*, 2018). No entanto, apesar dos avanços científicos, o uso medicinal da planta ainda enfrenta barreiras éticas, legais e científicas, exigindo mais evidências clínicas robustas sobre sua eficácia e segurança em diferentes contextos terapêuticos. Nesse cenário, o CBD destaca-se como uma alternativa terapêutica de particular interesse para o tratamento de condições crônicas e refratárias, como a

fibromialgia, oferecendo novas possibilidades de cuidado e alívio para pacientes com respostas limitadas aos tratamentos convencionais (Berger *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas, o crescente interesse pela *C. sativa* no manejo da dor crônica tem refletido a busca por terapias mais seguras e eficazes que os opioides, estimulada por mudanças regulatórias e aumento das pesquisas clínicas (Dai & Richter, 2019; Keyhani *et al.*, 2018). O THC, embora relevante por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e relaxantes musculares, possui efeitos psicoativos que limitam seu uso terapêutico (Lee & Song, 2013). Em contrapartida, o CBD tem sido amplamente investigado por seus efeitos benéficos sem indução de alterações cognitivas ou comportamentais, apresentando potencial ansiolítico, anticonvulsivante e neuromodulador (Mlost *et al.*, 2020; Martinez *et al.*, 2023). Os avanços em biotecnologia e extração permitiram o desenvolvimento de formulações com baixa concentração de THC e preservação de compostos bioativos como terpenos e flavonoides (Al-Khazaleh *et al.*, 2024). Evidências recentes apontam para o papel do CBD na modulação da dor crônica e em sintomas associados à fibromialgia, como distúrbios do sono e ansiedade, por meio da interação com o sistema endocanabinoide (Sagy *et al.*, 2019; Johal *et al.*, 2020). Com isso, este estudo visa analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia, segurança e implicações clínicas do uso terapêutico do óleo de *Cannabis*, com ênfase no CBD, no tratamento da fibromialgia.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fibromialgia

A fibromialgia é uma condição clínica complexa caracterizada por dor crônica difusa, fadiga, distúrbios do sono e sintomas cognitivos. Reconhecida como uma das principais causas de morbidade e redução da qualidade de vida, a fibromialgia tem sido objeto de crescente interesse nas últimas décadas. Sua natureza multifatorial e os desafios diagnósticos e terapêuticos que apresenta reforçam a importância de uma abordagem abrangente e multidisciplinar (Queiroz, 2013).

Embora sua etiologia permaneça indefinida, avanços científicos têm destacado a participação de mecanismos neurobiológicos, fatores genéticos, ambientais e psicossociais em sua fisiopatologia (Häuser *et al.*, 2017).

A fibromialgia é definida como uma síndrome de dor crônica generalizada, não atribuível a processos inflamatórios ou lesões estruturais específicas. Os principais critérios diagnósticos foram inicialmente propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1990 e posteriormente revisados em 2010 e 2016, incluindo a presença de dor difusa persistente por pelo menos três meses, acompanhada por manifestações sistêmicas como fadiga, distúrbios do sono e comprometimento cognitivo (Macfarlane *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a síndrome frequentemente se associa a uma ampla gama de sintomas, incluindo manifestações no sistema nervoso central, como cefaleias crônicas, distúrbios do sono, tonturas, prejuízo cognitivo, alterações de memória, ansiedade e depressão. Outros sintomas comuns envolvem problemas visuais, disfunção na articulação temporomandibular, náuseas, dificuldades urinárias e dismenorreia. Também são relatadas manifestações cutâneas diversas, ganho de peso, sintomas semelhantes aos de gripes, sensibilidade química múltipla, além de dor musculoesquelética generalizada, rigidez matinal, fadiga, espasmos musculares e dor miofascial (Häuser *et al.*, 2015), conforme ilustrado na representação gráfica dos principais aspectos clínicos da fibromialgia (**Figura 2**).

FIBROMIALGIA

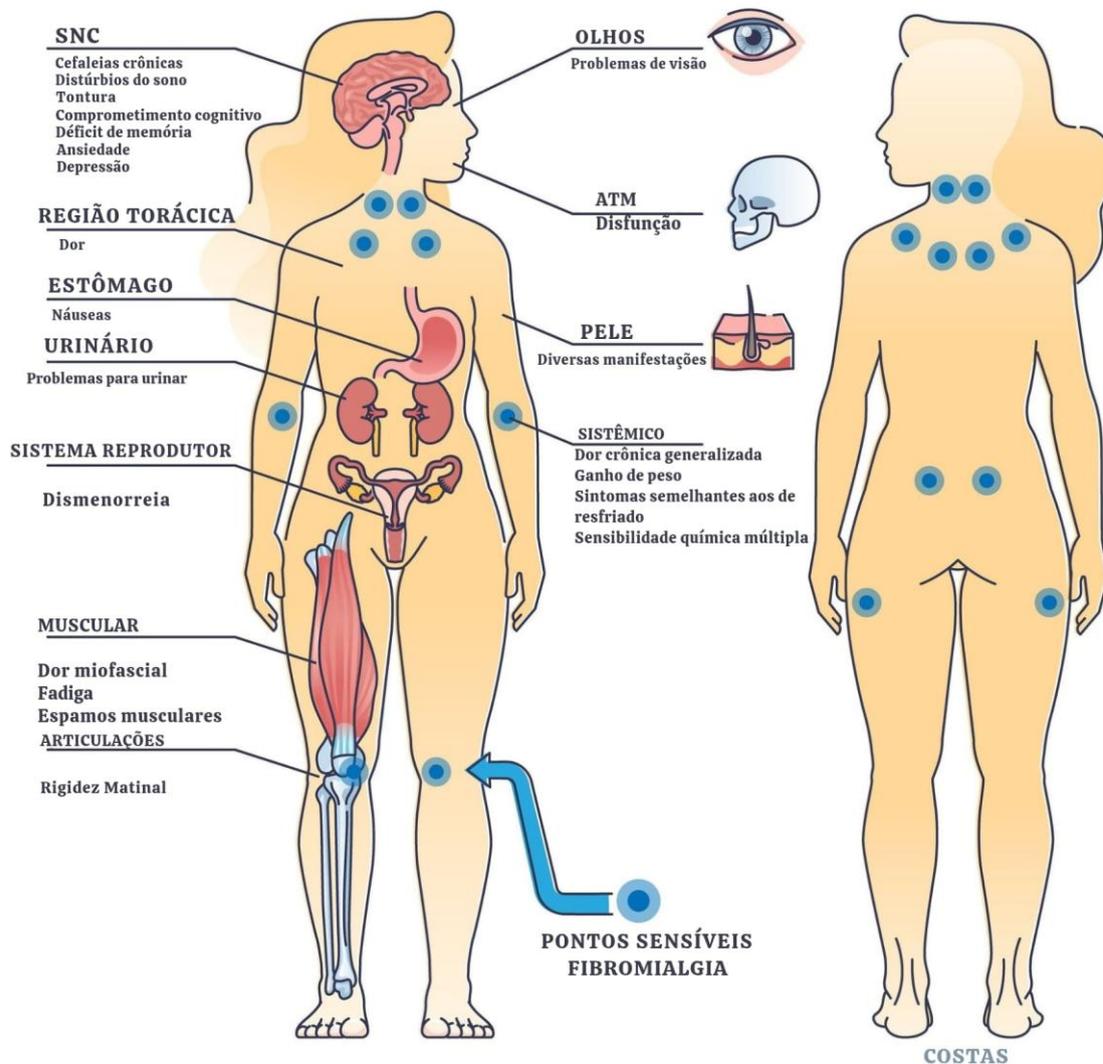


Figura 2. Principais Sintomas Associados à Síndrome da Fibromialgia. (Fonte: <https://www.morningsideacupuncturenyc.com/blog/what-is-fibromyalgia>)

A ausência de biomarcadores específicos dificulta o diagnóstico, o que frequentemente resulta em atrasos no reconhecimento clínico e manejo adequado (Queiroz, 2013). Para Marques et al. (2006), o diagnóstico depende fortemente da experiência do profissional de saúde e da aplicação criteriosa dos critérios clínicos estabelecidos.

2.1.1 Aspectos epidemiológicos

No Brasil, estudos epidemiológicos relatam números similares, com maior incidência entre mulheres entre 30 e 60 anos. Em países como a Espanha, estudos apontam uma prevalência em torno de **2,4% a 2,45%**. Considerando que existe uma variabilidade nos índices de prevalência entre países podem ser atribuídas a diferenças nos métodos de diagnóstico, nas faixas etárias estudadas e em aspectos socioculturais (**Figura 3**) (Souza *et al.*, 2017).

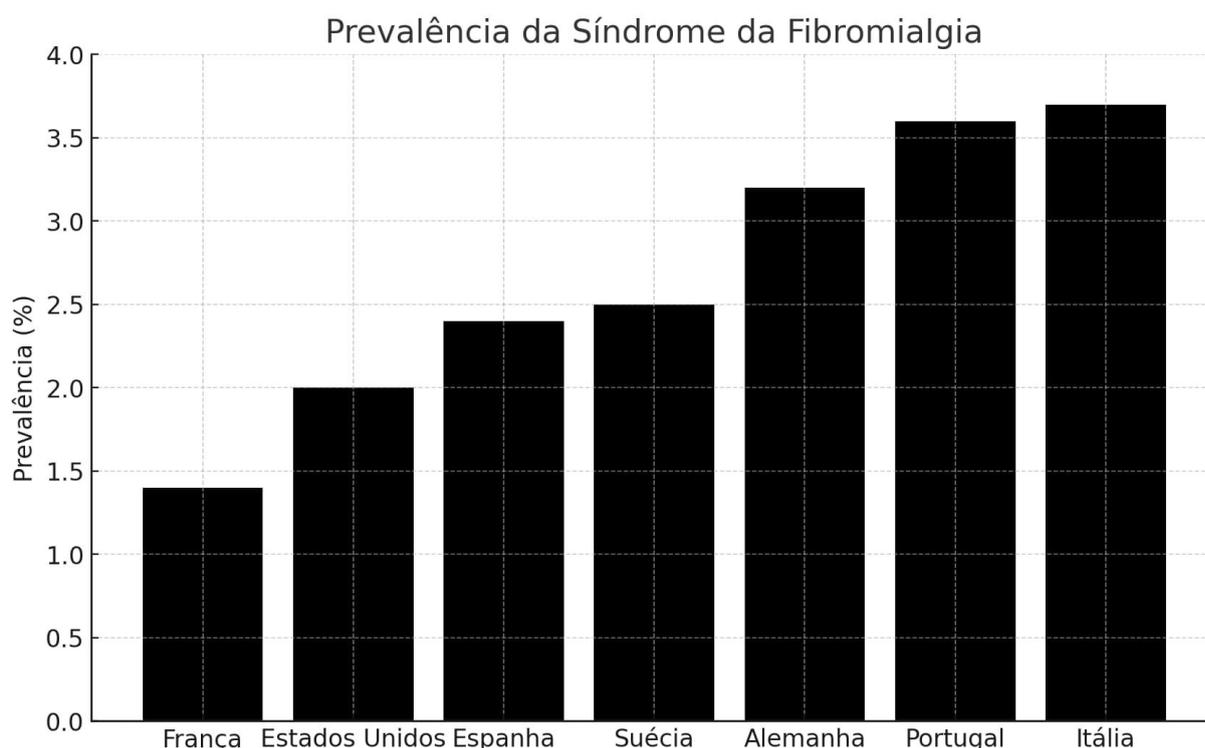


Figura 3. Prevalência da Síndrome da Fibromialgia (%) em Diferentes Populações. (Fonte: https://www.researchgate.net/figure/Fibromyalgia-syndrome-FMS-Prevalence-based-on-data-from-the-revision-by_fig1_341011255).

Embora a etiologia da síndrome da fibromialgia (SFM) ainda não seja completamente compreendida, reconhece-se a influência de fatores predisponentes, como genética, eventos traumáticos e experiências adversas. A hipótese mais aceita sugere a ocorrência de sensibilização central e falhas nos mecanismos inibitórios endógenos da dor. Evidências apontam para a redução dos limiares e da tolerância à dor, presença de hiperalgesia e alodínia, além de maior ativação das áreas da neuromatriz relacionadas ao processamento nociceptivo. Além disso, há indícios do

envolvimento de neuropatias periféricas, tanto de fibras finas quanto grossas (Nassar *et al.*, 2025).

A distribuição etária e de gênero reflete possíveis influências hormonais e fatores socioculturais na expressão e percepção da dor (Martinez *et al.*, 2011). Além disso, indivíduos com fibromialgia frequentemente apresentam outras condições crônicas associadas, como depressão, ansiedade e síndrome do intestino irritável, o que aumenta a complexidade do quadro clínico (Haüser *et al.*, 2015).

2.1.2 Fisiopatologia e etiologia

A etiologia da fibromialgia permanece incerta. Entretanto, evidências sugerem que a síndrome resulta de uma interação multifatorial envolvendo predisposição genética, disfunção na modulação da dor pelo sistema nervoso central e fatores psicossociais (Haüser *et al.*, 2015). Estudos de neuroimagem têm demonstrado alterações na atividade cerebral em áreas relacionadas à dor, sugerindo uma amplificação central da percepção dolorosa (Sluka & Clauw, 2016). Além disso, fatores estressores físicos e emocionais frequentemente precedem o início dos sintomas em muitos pacientes.

2.1.3 Mecanismo molecular da fibromialgia

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo mecanismos neurobiológicos complexos, incluindo a sensibilização central, disfunções neuroquímicas, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), neuroinflamação, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e fatores genéticos e epigenéticos (Claw *et al.*, 2011).

2.1.4 Sensibilização central

O principal mecanismo associado à fibromialgia é a sensibilização central, caracterizada pela amplificação anormal da dor no sistema nervoso central (SNC) (Yunus, 2007). Estudos demonstram que pacientes com fibromialgia apresentam respostas exacerbadas a estímulos dolorosos e não dolorosos, fenômenos conhecidos como hiperalgesia e alodinia, respectivamente (Schweinhart & Bushnell, 2008). O glutamato, neurotransmissor excitatório predominante no SNC, encontra-se elevado no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com fibromialgia, promovendo excitotoxicidade e amplificação da dor. Outro modulador

importante é a substância P, cuja concentração elevada no LCR contribui para a facilitação da condução da dor (**Figura 4**) (Harris *et al.*, 2009).

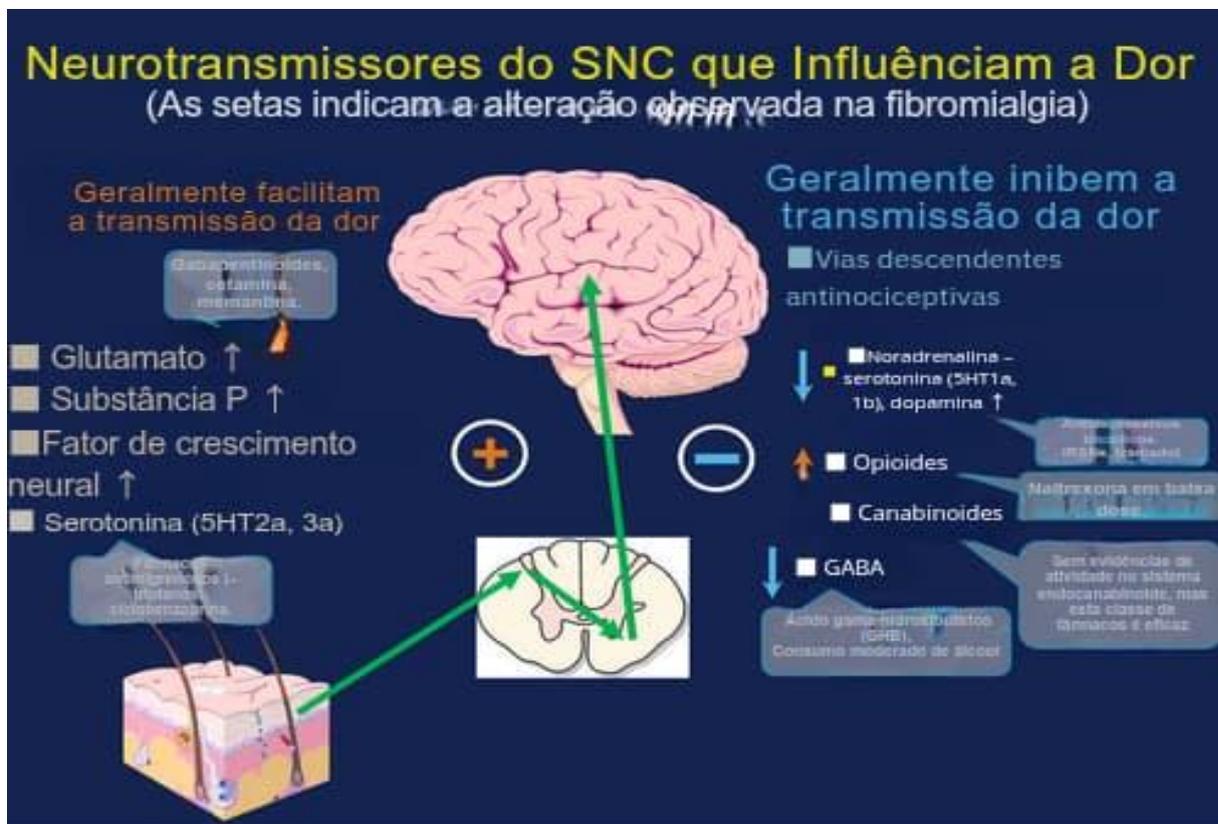


Figura 4. Alterações neurobiológicas envolvidas na sensibilização central. (Fonte: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jabr.12137>).

2.1.4.1 Neurotransmissores e sua modulação

A regulação neuroquímica na fibromialgia é significativamente alterada. Níveis reduzidos de serotonina e noradrenalina comprometem a modulação inibitória descendente da dor. Além disso, déficits na dopamina são associados à fadiga, disfunções cognitivas e transtornos do humor observados em pacientes com fibromialgia (Wood *et al.*, 2007). A redução da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do SNC, aumenta a excitabilidade neuronal, exacerbando a sensibilização central (Harris *et al.*, 2009).

2.1.4.2 Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)

O eixo HHA, responsável pela resposta ao estresse, mostra-se disfuncional em muitos pacientes com fibromialgia. Evidências apontam para uma secreção

inadequada de cortisol ou disritmias na sua produção, afetando a resposta ao estresse, sono e percepção da dor. Essa disfunção endócrina também influencia negativamente a resposta imune e a plasticidade neuronal (Claw *et al.*, 2011).

2.1.4.3 Neuroinflamação

A ativação da micróglia no SNC é um fenômeno relevante na fibromialgia. A micróglia ativada libera citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que perpetuam a sensibilização central e contribuem para os sintomas cognitivos conhecidos como "fibro fog" (Logeais *et al.*, 2021). Estudos com neuroimagem confirmam o aumento da ativação microglial em regiões cerebrais associadas à dor em pacientes com fibromialgia (Albrecht *et al.*, 2019).

2.1.4.4 Disfunção mitocondrial e estresse oxidativo

Disfunções na bioenergética mitocondrial e aumento do estresse oxidativo têm sido implicados na fisiopatologia da fibromialgia. Pacientes apresentam diminuição na função mitocondrial e elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam proteínas, lipídios e DNA celular, exacerbando a fadiga e a dor (Coimbra *et al.*, 2019). Além disso, a redução na capacidade antioxidante agrava o quadro clínico (Batista *et al.*, 2013).

2.1.4.5 Genética e epigenética

Estudos genéticos identificaram polimorfismos em genes relacionados à regulação da dor e neurotransmissores. Alterações nos genes COMT (catecol-Ometiltransferase), responsáveis pelo metabolismo das catecolaminas, e nos transportadores de serotonina (5-HTT) estão associados à predisposição para fibromialgia (Häuser *et al.*, 2015). Além disso, fatores epigenéticos, como alterações na metilação do DNA, podem modular a expressão gênica e contribuir para a variabilidade clínica observada entre os pacientes. **(Figura 5)** (Sánchez *et al.*, 2021).

A fibromialgia é uma condição multifatorial cuja fisiopatologia envolve a interação complexa entre sensibilização central, alterações neuroquímicas, disfunções endócrinas, neuroinflamação, estresse oxidativo e fatores genéticos e epigenéticos. O entendimento aprofundado desses mecanismos moleculares é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Fibromialgia: Causas e Genéticas

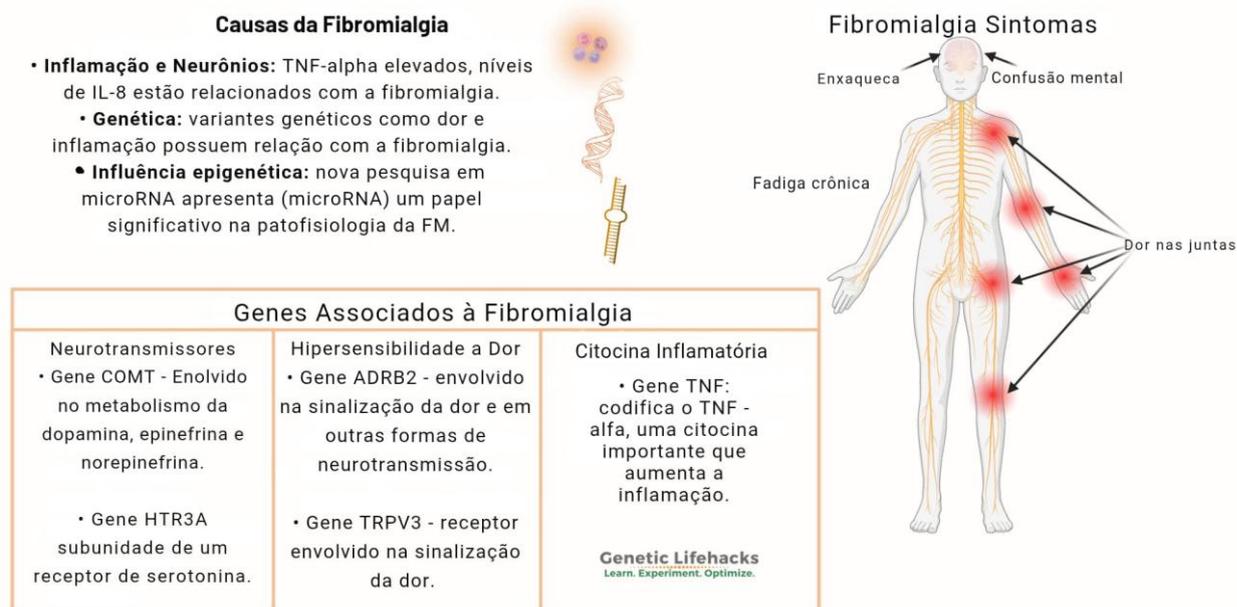


Figura 5. Causas subjacentes e conexões genéticas da fibromialgia. (Fonte: <https://www.geneticlifehacks.com/fibromyalgia/>).

2.1.5 Sintomas e manifestações clínicas

Os sintomas da fibromialgia vão além da dor crônica difusa. Os pacientes comumente relatam fadiga debilitante, sono não reparador, rigidez muscular, disfunções cognitivas (frequentemente referidas como “*fibrofog*”) e sintomas depressivos, ansiosos, insônia, entre outros (**Figura 6**). A dor é descrita como persistente, com flutuações na intensidade e localizações variáveis. Fatores como estresse emocional, alterações climáticas e esforços físicos podem agravar os sintomas (Queiroz, 2013).

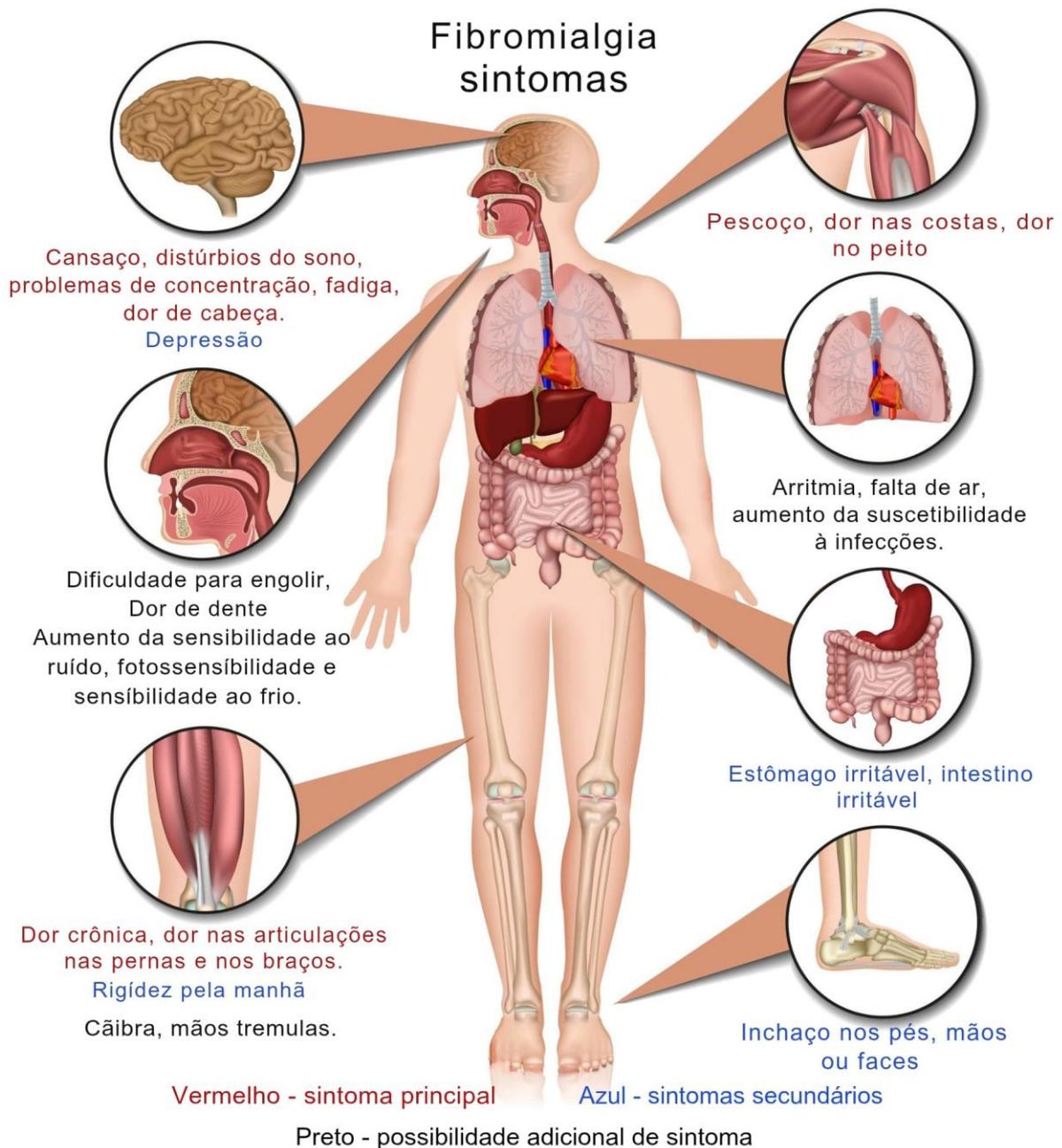


Figura 6. Sintomas gerais da fibromialgia (Fonte: <https://www.outlinehealth.com/fibromyalgia>).

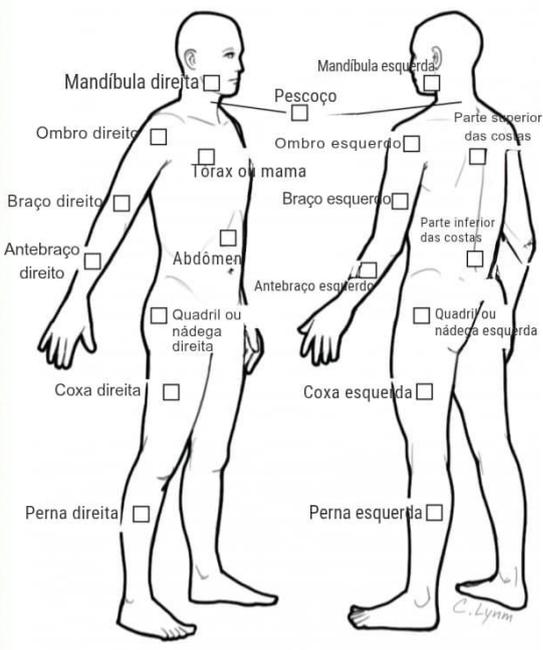
2.1.6 Critérios diagnósticos

A fibromialgia é identificada com base em uma abordagem essencialmente clínica, não havendo exames laboratoriais ou de imagem específicos para sua confirmação. Inicialmente, os critérios propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1990 focalizavam a presença de dor em múltiplas regiões corporais e a identificação de pontos dolorosos à palpação. Com a reformulação desses critérios em 2010 e posteriormente em 2016, houve uma mudança significativa na metodologia diagnóstica, com ênfase na análise da

intensidade sintomática e na exclusão de patologias com manifestações semelhantes, especialmente de origem reumatológica ou neurológica (Macfarlane et al., 2017). Nesse contexto, instrumentos como o Índice de Dor Generalizada (WPI) e a Escala de Gravidade dos Sintomas (SSS) têm desempenhado um papel relevante ao permitir maior uniformidade nos critérios diagnósticos e no acompanhamento da progressão da doença (Figura 7) (Haüser et al., 2015).

Índice de Dor Generalizada (IDG)
(1 ponto por caixa marcada; pontuação varia de 0 a 19 pontos)

1. Por favor, indique se você sentiu dor ou sensibilidade nos últimos 7 dias nas áreas indicadas abaixo. Marque as caixas no diagrama para cada área em que você sentiu dor ou sensibilidade.



Gravidade dos Sintomas (pontuação varia de 0 a 12 pontos)

2. Para cada sintoma listado abaixo, utilize a escala a seguir para indicar a gravidade do sintoma nos últimos 7 dias.

- Nenhum problema
- Problema leve ou discreto: geralmente leve ou intermitente
- Problema moderado: problemas consideráveis; frequentemente presente e/ou em nível moderado
- Problema grave: problemas contínuos, que interferem significativamente na vida diária

Pontos	Nenhum problema 0	Problema leve ou discreto 1	Problema moderado 2	Problema grave 3
A. Fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Dificuldade para pensar ou lembrar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Acordar cansado(a) (com sensação de sono não reparador)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(3) Nos últimos 6 meses, você apresentou algum dos seguintes sintomas?

Pontos	0	1
A. Dor ou cólicas na parte inferior do abdômen	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
B. Depressão	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
C. Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

Critérios adicionais (sem pontuação)

(4) Os sintomas das perguntas 2 e 3, assim como a dor generalizada, estão presentes em nível semelhante há pelo menos 3 meses?

Não Sim

(5) Você tem algum distúrbio que possa, por si só, explicar a dor?

Não Sim

Figura 7. Critérios de Diagnóstico e Gravidade para Fibromialgia: Índice de Dor Disseminada (WPI). (Fonte: https://www.physio-pedia.com/The_American_College_of_Rheumatology_2010_preliminary_diagnostic_criteria_for_fibromyalgia.)

2.1.7 Comorbidades associadas

A fibromialgia frequentemente coexiste com outras condições clínicas, incluindo depressão maior, transtornos de ansiedade, síndrome do intestino irritável, cefaleias tensionais e disfunções temporomandibulares. A presença dessas comorbidades não apenas complica o diagnóstico, mas também impacta negativamente o manejo terapêutico e a qualidade de vida dos pacientes (Martinez et al., 2011).

2.1.8 Impacto psicossocial e na qualidade de vida

A fibromialgia tem implicações significativas na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Estudos demonstram níveis elevados de incapacidade funcional, comprometimento das atividades diárias e dificuldades no ambiente de trabalho (Souza *et al.*, 2017).

Além disso, o estigma social e a incompreensão em relação à natureza da síndrome podem agravar os sintomas psicológicos e dificultar o suporte social necessário (Sluka & Clauw, 2016).

2.1.9 Abordagens terapêuticas

O tratamento da fibromialgia é multidisciplinar e individualizado. As abordagens farmacológicas incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina, anticonvulsivantes e, em casos selecionados, analgésicos (Haüser *et al.*, 2015). As intervenções não farmacológicas, como exercícios aeróbicos, fisioterapia, terapia cognitivo-comportamental e práticas integrativas, desempenham papel central no manejo eficaz da síndrome (Macfarlane *et al.*, 2017).

2.1.10 Avanços na pesquisa e perspectivas futuras

As pesquisas recentes têm focado em compreender os mecanismos neurobiológicos subjacentes à fibromialgia e em desenvolver terapias direcionadas. Abordagens inovadoras, como neuromodulação e intervenções baseadas em *mindfulness*, têm mostrado resultados promissores (Sluka & Clauw, 2016). Esforços contínuos em educação profissional e políticas de saúde pública são essenciais para melhorar o diagnóstico precoce e o acesso a tratamentos eficazes (Souza *et al.*, 2017).

A fibromialgia representa um desafio clínico significativo, exigindo uma abordagem abrangente que considere os múltiplos domínios afetados pela síndrome. O reconhecimento precoce, aliado a estratégias terapêuticas multimodais, é fundamental para minimizar o impacto funcional e psicossocial da doença. Avanços na compreensão fisiopatológica e no desenvolvimento de terapias inovadoras oferecem perspectivas encorajadoras para o futuro manejo da fibromialgia.

2.2 As espécies de *Cannabis*

A planta *Cannabis*, pertencente à família Cannabaceae, é uma das espécies vegetais mais antigas em termos de utilização humana, com registros históricos que remontam a mais de 10.000 anos (Abrams, 2018). Desde tempos pré-históricos, *Cannabis* tem sido cultivada e utilizada para diversos fins, incluindo a produção de fibras, sementes comestíveis, uso medicinal e, mais recentemente, pelo seu potencial psicoativo e terapêutico (Clarke & Merlin, 2013). Apesar de sua longa história de domesticação e uso, as espécies de *Cannabis* ainda geram debates consideráveis no campo da botânica, especialmente em relação à sua taxonomia, variações morfológicas e distribuição natural (Small, 2015).

A ampla distribuição geográfica da planta, associada à sua versatilidade ecológica e à intervenção humana na sua seleção e dispersão, contribuiu para a existência de uma grande diversidade fenotípica e genética nas populações de *Cannabis* encontradas em diferentes regiões do mundo. Essa diversidade, por sua vez, levanta questões sobre a delimitação das espécies e subespécies dentro do gênero *Cannabis*, um tema que continua sendo objeto de estudos e revisões taxonômicas (Hillig, 2005).

2.2.1 Classificação taxonômica da *Cannabis*

A classificação botânica da *Cannabis* tem sido objeto de controvérsias há mais de dois séculos. Segundo Small (2015), a dificuldade em estabelecer uma taxonomia consensual decorre da ampla variabilidade fenotípica da planta e do papel significativo da domesticação e hibridação ao longo da história. A posição taxonômica geral da *Cannabis* é a seguinte: Reino: Plantae, classe: Magnoliopsida, ordem: Urticales, família: Cannabaceae, gênero: *Cannabis*, espécies principais: *C. sativa*, *C. indica*, *C. ruderalis*. **(Figura 8)** (Fordjour *et al.*, 2023; Jiao *et al.*, 2021).

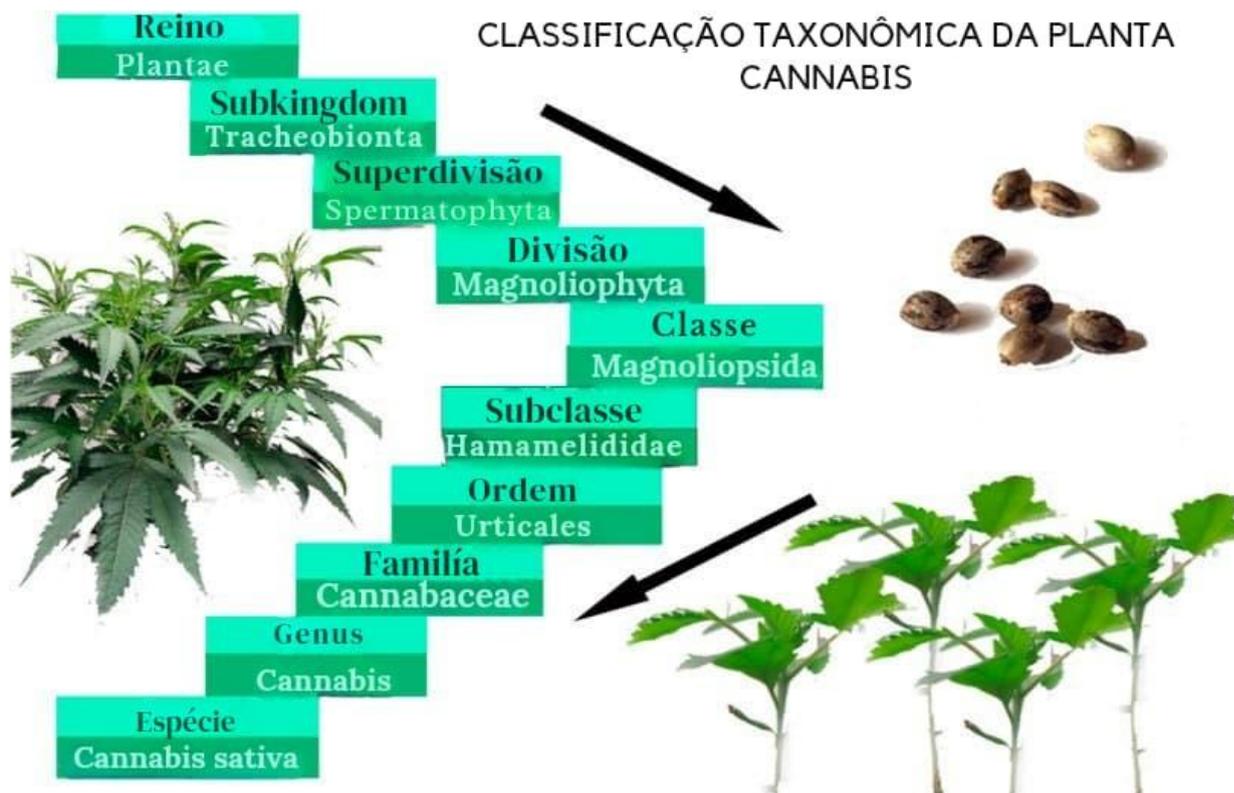


Figura 8. Classificação taxonômica de Cannabis (Fonte: Fordjour et al., 2023).

A inclusão da *Cannabis* na família Cannabaceae foi consolidada após estudos morfológicos e moleculares que agruparam gêneros relacionados, como *Humulus* (lúpulo), dentro desta família (Jiao et al., 2021; Judd et al., 2015).

O botânico sueco Carl Linnaeus foi o primeiro a descrever formalmente a planta sob o nome *Cannabis sativa* em 1753. Em 1785, Jean-Baptiste Lamarck propôs uma segunda espécie, *Cannabis indica*, com base em espécimes provenientes da Índia, que apresentavam diferenças morfológicas notáveis em relação à *C. sativa*.

Posteriormente, outros taxonomistas sugeriram a existência de uma terceira espécie, *Cannabis ruderalis*, identificada na Rússia e em regiões adjacentes, caracterizada por seu pequeno porte, floração precoce e adaptação a ambientes adversos (Small & Cronquist, 1976).

Contudo, ao longo do século XX, muitos autores defenderam a ideia de que todas essas variações representariam subespécies ou variedades de uma única espécie (*Cannabis sativa*), dada a sua capacidade de hibridação e fertilidade cruzada (Small, 2015). Estudos genéticos mais recentes têm apoiado tanto a visão

monoespecífica quanto a multiespecífica, dependendo dos marcadores moleculares e das populações analisadas (JIAO *et al.*, 2021).

2.2.2 Descrição botânica

A *Cannabis* é uma planta herbácea anual que pode atingir alturas variáveis, de menos de 1 metro até mais de 5 metros, dependendo da variedade e das condições ambientais (Clarke & Merlin, 2013). Apresenta crescimento rápido e ciclo de vida que varia de 3 a 9 meses. Possui sistema radicular pivotante, com raiz principal robusta que penetra profundamente no solo, proporcionando estabilidade e acesso a recursos hídricos em profundidade. As raízes secundárias são bem desenvolvidas e contribuem para a absorção eficiente de nutrientes (Small, 2015). O caule é ereto, cilíndrico e fibroso, com variações no diâmetro e altura entre as variedades. Sua anatomia inclui feixes vasculares distribuídos radialmente, característica importante para a produção de fibras industriais (Clarke & Merlin, 2013). As folhas são compostas, palmatilobadas, com 5 a 11 folíolos lanceolados e serrilhados. A coloração varia de verde-claro a verde-escuro, dependendo do genótipo e das condições de cultivo. As folhas desempenham papel crucial na identificação taxonômica e na diferenciação entre variedades.

A *Cannabis* é predominantemente dióica, apresentando plantas masculinas e femininas distintas. Contudo, existem populações monoicas em algumas variedades cultivadas. As inflorescências femininas formam estruturas densas conhecidas como "cachos" ou "buds", que são as partes da planta mais ricas em canabinoides, incluindo o THC e o CBD (Small, 2015). As flores masculinas são mais discretas, com pedúnculos alongados e liberam pólen para a polinização anemófila (pelo vento) (Clarke & Merlin, 2013). O fruto da *Cannabis* é um aquênio, com uma semente rica em óleo e proteínas. As sementes têm sido tradicionalmente utilizadas na alimentação humana e animal e são valorizadas pelo seu perfil nutricional (Callaway, 2004).

2.2.3 Variedades e principais espécies

Apesar de existir variadas espécies de *Cannabis* em diversas pesquisas sobre a *Cannabis* foi apresentado que a planta está concentrada em três subespécies: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* (**Figura 9**).

Cannabis sativa

A espécie *Cannabis sativa* foi a primeira a ser descrita cientificamente por Carl Linnaeus em 1753. Esta variedade é caracterizada pelo seu porte alto, que pode ultrapassar os 5 metros em condições ideais de cultivo, caule esguio e folhas com folíolos estreitos e alongados (Clarke & Merlin, 2013). As plantas de *C. sativa* apresentam um ciclo de vida mais longo, sendo mais adaptadas a regiões de clima temperado e equatorial, onde as estações de crescimento são prolongadas.

Historicamente, *Cannabis sativa* tem sido amplamente cultivada para a produção de fibras (cânhamo industrial), sementes e, em algumas variedades, para fins recreativos e medicinais devido ao conteúdo de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (Small, 2015).

Cannabis indica

Descrita por Lamarck em 1785, *Cannabis indica* diferencia-se de *C. sativa* pelo porte mais compacto e robusto, com folhas de folíolos mais largos e ciclo de vida mais curto (Small, 2015). Estas plantas são típicas de regiões montanhosas e de clima mais frio, como as áreas do Hindu Kush, no Afeganistão e Paquistão.

As variedades de *C. indica* são conhecidas pela alta produção de resinas ricas em canabinoides, sendo muito utilizadas para fins medicinais e recreativos (Clarke & Merlin, 2013). Além disso, sua morfologia compacta e floração precoce são características apreciadas por cultivadores em ambientes controlados.

Cannabis ruderalis

Cannabis ruderalis foi identificada pela primeira vez na Rússia e em regiões vizinhas. É uma variedade de pequeno porte, com folhas de folíolos estreitos e ciclo de vida muito curto. Uma característica distintiva de *C. ruderalis* é a floração automática, que ocorre independentemente do fotoperíodo, uma adaptação às latitudes elevadas onde o verão é breve (Small, 2015).

Embora possua baixo teor de THC, *C. ruderalis* tem sido cruzada com outras variedades para introduzir características desejáveis, como a autofloração e maior resistência a condições adversas (Hillig, 2005).

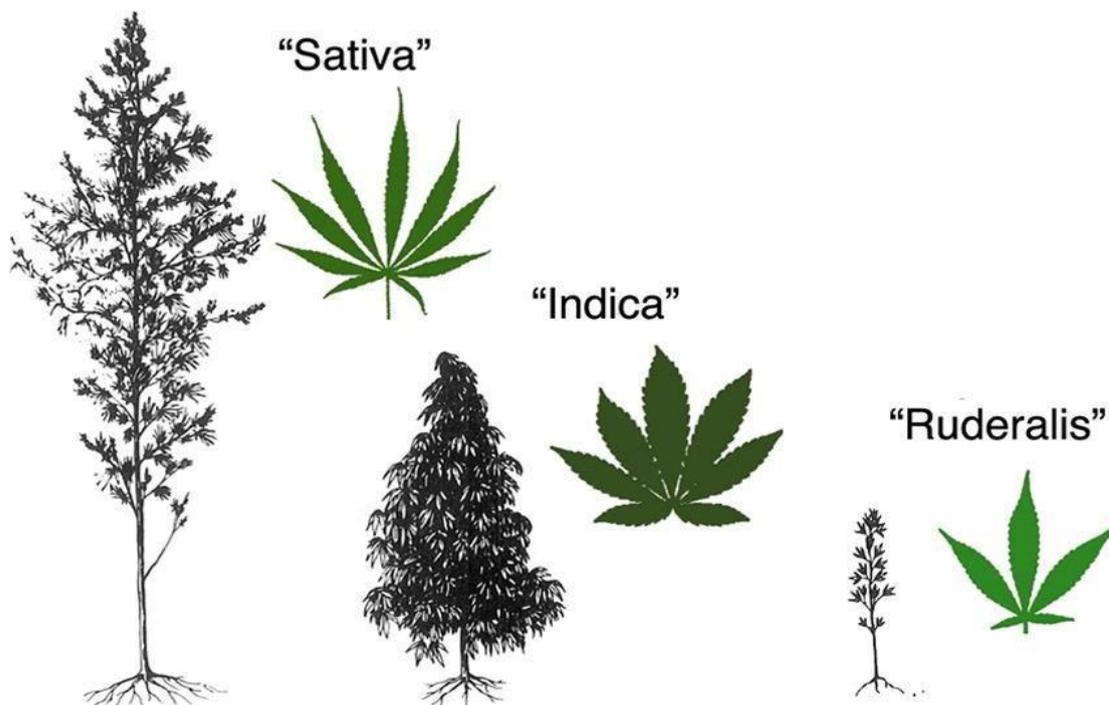


Figura 9. Tipos de espécies da Cannabis. (Fonte: McPartland, 2018.)

2.2.4 Cultivares e híbridos

Devido ao cruzamento extensivo promovido por humanos ao longo de séculos, atualmente existem milhares de cultivares híbridos de *Cannabis*, combinando características de *sativa*, *indica* e *ruderalis* (Clarke & Merlin, 2013). Estes híbridos são selecionados para otimizar propriedades como o perfil de canabinoides, resistência a pragas, adaptação a ambientes específicos e características de crescimento desejadas.

Os avanços em melhoramento genético e biotecnologia permitiram o desenvolvimento de cultivares industriais de cânhamo com baixos níveis de THC (<0,3%), conforme definido por legislações de diversos países, incluindo o Brasil e os Estados Unidos (ANVISA, 2023; USDA, 2021).

2.2.5 Distribuição geográfica e ocorrência natural

Origem e domesticação

As evidências botânicas e genéticas sugerem que a *Cannabis* teve sua origem na Ásia Central, possivelmente nas regiões que hoje correspondem à Mongólia e ao sul da Sibéria (Clarke & Merlin, 2013). Estudos de arqueobotânica indicam que as

primeiras domesticações ocorreram há aproximadamente 10.000 anos, quando as populações humanas começaram a cultivar a planta tanto para fibras quanto para sementes comestíveis (Abrams, 2018).

A propagação da *Cannabis* acompanhou as rotas de migração e comércio antigas, incluindo a Rota da Seda, o que resultou na sua introdução e aclimação em diversas regiões da Ásia, Europa, África e posteriormente nas Américas (Lizhang *et al.*, 2019).

Distribuição natural histórica

A distribuição natural original da *Cannabis* estava restrita à Ásia Central e às áreas adjacentes do subcontinente indiano e do Oriente Médio (Small, 2015). No entanto, com o tempo e o auxílio humano, a planta se naturalizou em muitas regiões temperadas e subtropicais ao redor do mundo.

Populações ferais (selvagens) de *Cannabis* podem ser encontradas em vastas áreas do leste europeu, Ásia central e norte da China. Estas populações frequentemente apresentam características de *C. ruderalis*, incluindo o pequeno porte e a autofloração (Hillig, 2005).

Distribuição atual

Atualmente, a *Cannabis* é cultivada comercialmente em quase todos os continentes, com diferentes finalidades: para cânhamo industrial, como na Europa, Canadá, China, Austrália, Estados Unidos e Brasil; para uso medicinal e recreativo, em locais onde a legislação permite, como Canadá, Uruguai, parte dos Estados Unidos e países da União Europeia; e de forma ilegal ou clandestina em regiões onde ainda há proibição. Além disso, em áreas onde já foi cultivada e depois abandonada, a planta formou populações naturalizadas, como em partes da América do Norte e zonas rurais da Europa (Small, 2015; USDA, 2021).

Fatores ecológicos e ambientais

A *Cannabis* é uma planta altamente adaptável, capaz de crescer em uma ampla variedade de solos e condições climáticas. Prefere solos bem drenados e ricos em nutrientes, mas também pode sobreviver em ambientes relativamente pobres em recursos (Clarke & Merlin, 2013).

Sua plasticidade fenotípica permite que variedades diferentes se adaptem a climas tropicais, temperados e até subártico. O fator limitante mais significativo para seu crescimento natural é o fotoperíodo, que regula a floração na maioria das variedades, exceto nas cultivares derivadas de *C. ruderalis* (Hillig, 2005).

2.2.6 Relação com ambientes cultivados e silvestres

Ecologia da *Cannabis*

Na natureza, a *Cannabis* frequentemente assume o papel de espécie pioneira, colonizando áreas perturbadas, margens de rios e campos abandonados (Small, 2015). Sua capacidade de crescimento rápido e alta produção de sementes contribui para seu sucesso em ambientes instáveis.

Populações ferais podem competir com espécies nativas em alguns ambientes, embora geralmente não sejam consideradas invasoras agressivas em ecossistemas naturais (Abrams, 2018).

Impacto humano na dispersão

A dispersão atual da *Cannabis* é resultado direto da ação humana ao longo de milênios. Desde a domesticação inicial, as práticas agrícolas, as rotas comerciais e, mais recentemente, a demanda industrial, medicinal e recreativa ampliaram significativamente sua distribuição (Clarke & Merlin, 2013).

A introdução deliberada de cultivares melhoradas e híbridos, bem como o cultivo clandestino em regiões onde a planta é proibida, continuam a influenciar sua presença em novas áreas.

2.2.7 Considerações taxonômicas modernas e controvérsias

Debates sobre espécies e subespécies

Hillig (2005), por exemplo, identificou distinções genéticas que sustentam a existência de *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* como espécies separadas. Fenotipicamente, a *C. sativa* é alta e de folíolos estreitos; a *C. indica* é mais baixa, robusta e com folíolos largos; já a *C. ruderalis* apresenta porte reduzido, autofloração e folíolos estreitos. Contudo, os cruzamentos frequentes entre variedades, tanto

naturais quanto comerciais, geraram híbridos com características intermediárias, dificultando ainda mais a definição taxonômica.

Estudos genéticos e filogenéticos recentes

Com o advento das técnicas de biologia molecular, estudos baseados em marcadores genéticos, como RAPD, AFLP e sequenciamento de DNA nuclear e cloroplastídico, trouxeram novas perspectivas para a taxonomia da *Cannabis*. Hillig (2005) e mais recentemente Zhang et al. (2019) demonstraram que, embora exista diversidade genética considerável entre as variedades, as diferenças não são tão pronunciadas quanto em gêneros relacionados onde as espécies são bem delimitadas.

Um estudo genômico abrangente realizado por Sawler et al. (2015) analisou a diversidade genética em cultivares de cânhamo e variedades medicinais/recreativas, concluindo que, apesar da grande variação fenotípica, todas as populações pertencem a um único grupo genético com variações estruturais significativas.

Outros trabalhos, como os de Lynch et al. (2016) e Pisupati et al. (2021), reforçam a ideia de que a classificação baseada exclusivamente em morfologia é insuficiente para refletir a complexidade genética da planta. Esses autores sugerem que uma abordagem integrativa, combinando genética, morfologia e composição química (quimiotipagem), é necessária para uma taxonomia precisa.

Quimiotipos e diversidade bioquímica

Além das características morfológicas e genéticas, a diversidade na produção de compostos químicos, especialmente canabinoides e terpenos, também serve como critério para distinguir as variedades de *Cannabis*. Small e Beckstead (1973) propuseram uma classificação quimiotípica com base na razão THC/CBD: quimiotipo I (alto THC e baixo CBD, associado a usos recreativos e medicinais), quimiotipo II (THC e CBD em proporções semelhantes) e quimiotipo III (alto CBD e baixo THC, típico do cânhamo industrial). Essa abordagem é amplamente aplicada nas indústrias farmacêutica e de cânhamo, embora, do ponto de vista taxonômico, contribua para a complexidade da classificação das variedades (Hillig, 2005; Small, 2015).

2.2.8 Importância botânica e etnobotânica

Uso tradicional

A importância etnobotânica da *Cannabis* é amplamente reconhecida, sendo utilizada por populações humanas há milênios para diversas finalidades. Suas fibras servem à fabricação de tecidos, cordas, redes e papel; as sementes são fonte nutritiva para humanos e animais, ricas em proteínas e ácidos graxos essenciais; seu uso medicinal é registrado em sistemas tradicionais como a medicina chinesa, indiana (Ayurveda) e árabe, no tratamento de dores, convulsões, insônia e distúrbios gastrointestinais (Clarke & Merlin, 2013) além disso, a planta tem sido empregada com fins psicoativos em contextos recreativos e ritualísticos por culturas como hindus, sufis e xamãs siberianos (Abrams, 2018).

Valor ecológico

Como espécie pioneira, a *Cannabis* contribui para a estabilização de solos e a regeneração de áreas perturbadas. Suas raízes profundas e sua capacidade de crescer rapidamente em ambientes adversos tornam-na útil em programas de fitorremediação (Loureiro *et al.*, 2020).

Importância econômica moderna

Nos séculos XIX e XX, o cânhamo industrial teve papel relevante na economia agrícola global, mas seu cultivo declinou com a imposição de restrições legais relacionadas ao teor de THC. No entanto, a redescoberta do valor econômico do cânhamo e dos canabinoides reacendeu o interesse comercial. Atualmente, a indústria da *Cannabis* engloba medicamentos à base de CBD e THC para condições como epilepsia, dor crônica e esclerose múltipla; alimentos derivados de sementes e óleo de cânhamo; e produtos têxteis e bioplásticos a partir de suas fibras (Abrams, 2018; Small, 2015). A crescente legalização do uso medicinal e recreativo em diversos países tem impulsionado o mercado global, com projeções otimistas para os próximos anos (Grant & Belle-Isle, 2022).

2.2.9 Ecologia geral e impacto humano na dispersão

Ecologia da *Cannabis*

A *Cannabis* é reconhecida por sua notável plasticidade ecológica. Essa espécie demonstra capacidade de adaptação a diferentes climas, altitudes e tipos de solo, desempenhando frequentemente o papel de planta pioneira em ecossistemas perturbados (Clarke & Merlin, 2013).

Sua morfologia e fisiologia refletem adaptações evolutivas a ambientes diversos. A floração fotoperiódica, sensível à duração do dia, permitiu a *Cannabis* sincronizar seu ciclo reprodutivo com condições ambientais favoráveis, embora variedades derivadas de *Cannabis ruderalis* tenham desenvolvido autofloração, uma estratégia adaptativa para regiões com verões curtos (Hillig, 2005; Small, 2015).

A polinização é anemófila (realizada pelo vento), uma característica eficiente para plantas pioneiras que colonizam áreas abertas. As sementes, por sua vez, possuem casca dura e são bem adaptadas à dispersão por animais (zoocoria), vento (anemocoria) e, principalmente, ação humana.

Além disso, a capacidade de crescimento rápido e a elevada taxa de produção de sementes conferem vantagens competitivas em ambientes de sucessão ecológica inicial ou em áreas antropizadas (Loureiro *et al.*, 2020).

Interação com outros organismos

A *Cannabis* também mantém interações importantes com a fauna e a microbiota do solo. Insetos polinizadores, embora não essenciais devido à polinização pelo vento, visitam as inflorescências, particularmente em cultivos de cânhamo. Além disso, diversos estudos identificaram que a rizosfera da *Cannabis* abriga comunidades microbianas benéficas, incluindo bactérias fixadoras de nitrogênio e fungos micorrízicos, que melhoram a absorção de nutrientes e a tolerância a estresses ambientais (Mccauley *et al.*, 2020).

Impacto humano na dispersão e genética

A dispersão global atual da *Cannabis* deve-se em grande parte à ação humana. Desde sua domesticação inicial, as populações humanas facilitaram a expansão da planta para novas regiões, selecionando características desejáveis e promovendo cruzamentos (Clarke & Merlin, 2013).

A prática agrícola e as rotas comerciais da Antiguidade levaram à naturalização de *Cannabis* em áreas vastas da Eurásia e posteriormente na África e nas Américas. Nos tempos modernos, a proibição e a subsequente clandestinidade do cultivo forçaram a seleção de variedades compactas, de crescimento rápido e com altos teores de THC, enquanto programas agrícolas incentivaram o desenvolvimento de cultivares de cânhamo com baixo teor de canabinoides psicoativos (Grant & Belle-Isle, 2022; Small, 2015).

Essa intervenção humana não só ampliou a distribuição geográfica, mas também aumentou a diversidade genética e fenotípica da espécie, criando um mosaico global de variedades com características adaptativas e comerciais distintas (Sawler *et al.*, 2015).

2.2.10 Análises

A *Cannabis* é um exemplo notável de uma planta cuja história evolutiva e distribuição global foram profundamente moldadas pela interação com os seres humanos. Sua morfologia diversa, plasticidade ecológica e utilidade multifuncional garantiram sua presença persistente em diferentes culturas e ecossistemas ao longo de milênios.

Do ponto de vista botânico, a *Cannabis* apresenta desafios taxonômicos que refletem tanto sua variabilidade natural quanto às influências humanas. As discussões sobre sua classificação como uma ou múltiplas espécies permanecem ativas, impulsionadas por novas evidências genéticas e bioquímicas.

Ecologicamente, a planta demonstra capacidade notável de adaptação, estabelecendo-se em ambientes variados e desempenhando papéis ecológicos importantes, como estabilização do solo e suporte a comunidades microbianas benéficas. Seu papel como espécie pioneira e sua interação com ambientes antropizados ilustram sua relevância ecológica além do valor econômico.

Cultural e economicamente, a *Cannabis* transcende seu status de planta agrícola tradicional para se tornar um recurso de importância médica, industrial e recreativa crescente. O renascimento do interesse por suas aplicações farmacêuticas e industriais destaca a necessidade de pesquisas contínuas e de políticas públicas equilibradas que considerem tanto os benefícios quanto os desafios associados ao seu cultivo e uso.

A descrição botânica e a análise da ocorrência natural das espécies de *Cannabis* revelam uma planta de complexidade singular, cuja trajetória evolutiva e potencial futuro continuam a inspirar cientistas, agricultores, formuladores de políticas e sociedades em todo o mundo.

2.3 O uso terapêutico do canabidiol: origem, aplicações clínicas e sua relevância no tratamento da fibromialgia

A busca por novas abordagens terapêuticas para o manejo de doenças crônicas tem incentivado, nas últimas décadas, o estudo de substâncias de origem natural, entre as quais se destaca o canabidiol (CBD), um composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*. Embora historicamente associado a usos recreativos e rituais, os canabinoides vêm sendo amplamente investigados por suas propriedades farmacológicas com potencial terapêutico em diversas condições médicas (Russo, 2011).

O avanço das pesquisas biomédicas permitiu uma melhor compreensão do sistema endocanabinoide e do papel modulador que compostos como o CBD desempenham em processos fisiológicos fundamentais, incluindo a dor, inflamação, sono e regulação emocional (Pertwee, 2015). Este conhecimento impulsionou o interesse pelo uso medicinal do canabidiol, culminando em sua incorporação em protocolos terapêuticos para epilepsia refratária, transtornos de ansiedade, dor neuropática e, mais recentemente, em síndromes complexas de dor crônica, como a fibromialgia (Häuser *et al.*, 2021).

A fibromialgia caracteriza-se por dor crônica difusa, distúrbios do sono, fadiga e sintomas neurocognitivos, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Macfarlane *et al.*, 2017; Queiroz, 2013). Apesar da disponibilidade de diversas modalidades terapêuticas, muitos pacientes não alcançam alívio sintomático satisfatório, o que reforça a necessidade de novas alternativas, como o CBD.

2.3.1 Histórico do uso do canabidiol

Usos ancestrais da *Cannabis sativa*

A utilização medicinal da *Cannabis sativa* remonta a milhares de anos. Evidências arqueológicas e registros históricos apontam para seu uso na medicina

tradicional de várias culturas, incluindo a chinesa, indiana, egípcia e grega antiga. Na China, textos médicos datados de 2.700 a.C. mencionaram preparações de *Cannabis* para o tratamento de dores, distúrbios menstruais e reumatismos (Zuardi, 2006).

Na Índia antiga, a planta foi integrada ao sistema ayurvédico de saúde, sendo utilizada em formulações destinadas ao alívio de dores e como sedativo. Gregos e romanos empregavam derivados de *Cannabis* para aliviar inflamações, dores articulares e desconfortos gastrointestinais (Russo, 2007).

Isolamento do canabidiol

Apesar do uso medicinal da planta, a identificação e o isolamento dos compostos ativos só ocorreram no século XX. O canabidiol foi isolado pela primeira vez em 1940 por Adams e colaboradores, embora sua estrutura química só tenha sido elucidada em 1963 por Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni. Este feito representou um marco na pesquisa sobre canabinoides e abriu caminho para estudos farmacológicos mais rigorosos.

Descoberta do sistema endocanabinoide

Nas décadas seguintes, pesquisas lideradas por Mechoulam e outros investigadores resultaram na identificação do sistema endocanabinoide (SEC), um complexo sistema fisiológico composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endógenos (anandamida e 2-AG) e enzimas reguladoras (Di Marzo, 2008; Pertwee, 2015). O SEC desempenha um papel central na manutenção da homeostase em múltiplos sistemas orgânicos, modulando processos relacionados à dor, humor, apetite, sono e resposta imunológica (Pagotto *et al.*, 2006), como ilustrado na **(Figura 10)**. A descoberta deste sistema consolidou a base científica para o uso terapêutico de canabinoides como o CBD.

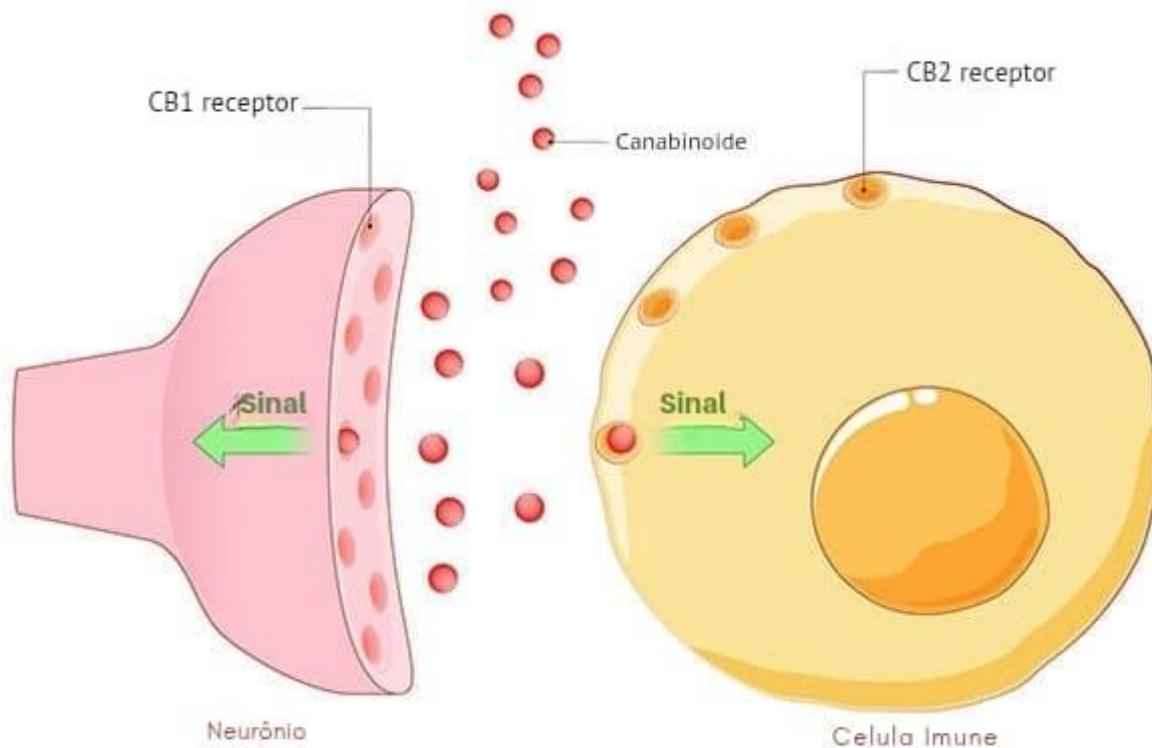


Figura 10. Sistema Endocanabinoide. (Fonte: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-endocannabinoid-system-essential-and-mysterious-202108112569>).

Avanços na regulamentação e uso medicinal

A aceitação do uso medicinal do canabidiol tem crescido mundialmente. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou em 2018 o Epidiolex®, um medicamento à base de CBD para o tratamento de formas raras e refratárias de epilepsia. No mesmo período, diversos países europeus, bem como o Canadá e o Brasil, avançaram na regulamentação do uso de produtos contendo CBD para fins terapêuticos (EMA, 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a Resolução RDC nº 327, de 2019, que regulamenta a autorização sanitária para a fabricação, importação e comercialização de produtos derivados de *Cannabis* para fins medicinais, mediante prescrição por profissional habilitado (ANVISA, 2019).

A popularização do CBD e seu reconhecimento no contexto terapêutico têm sido impulsionados não apenas pelas evidências científicas emergentes, mas também por movimentos sociais que defendem o acesso a tratamentos alternativos,

especialmente em casos refratários às abordagens convencionais (Furlan *et al.*, 2021).

2.3.2 Propriedades farmacológicas do canabidiol

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide majoritário da planta *Cannabis sativa*, não psicoativo, com um amplo perfil farmacológico que tem despertado interesse significativo na medicina moderna. Diferentemente do tetrahydrocannabinol (THC), principal composto psicoativo da *Cannabis*, o CBD não produz efeitos eufóricos, o que contribui para sua aceitação em contextos terapêuticos (Iffland & Grotenhermen, 2017).

Farmacocineticamente, o CBD apresenta biodisponibilidade variável, dependendo da via de administração. A administração oral resulta em biodisponibilidade entre 6% e 19%, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática (Millar *et al.*, 2018). Métodos alternativos, como sublingual e inalatória, têm sido utilizados para aumentar a absorção e o início da ação (Häuser *et al.*, 2021).

Em termos farmacodinâmicos, o CBD exibe uma complexa interação com vários sistemas neuroquímicos. Ele atua como modulador alostérico negativo do receptor CB1 e tem baixa afinidade pelo CB2, mas influencia indiretamente o sistema endocanabinoide ao inibir a degradação de endocanabinoides, como a anandamida (Di Marzo, 2008). Além disso, o CBD interage com receptores serotoninérgicos (5HT1A), receptores de vaniloides (TRPV1) e canais iônicos, o que contribui para suas propriedades analgésicas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e anti-inflamatórias (Iffland & Grotenhermen, 2017; Pertwee, 2015).

A segurança do CBD tem sido bem estabelecida em múltiplos estudos clínicos. Em uma revisão sistemática conduzida por Iffland e Grotenhermen (2017), o CBD foi geralmente bem tolerado, com eventos adversos leves a moderados, como fadiga, diarreia e alterações do apetite. Doses terapêuticas variaram amplamente, dependendo da condição tratada, sendo as doses mais altas associadas ao tratamento de epilepsias refratárias.

2.3.3 Sistema endocanabinoide e mecanismos de ação do CBD

Sistema endocanabinoide: uma visão geral

O sistema endocanabinoide (SEC) é composto pelos receptores canabinoides

CB1 e CB2, seus ligantes endógenos — anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e as enzimas responsáveis por sua síntese e degradação (Di Marzo, 2008). Este sistema é fundamental na regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo a percepção da dor, controle motor, humor, sono, memória e resposta imune (Pagotto *et al.*, 2006).

Os receptores CB1 são predominantemente expressos no sistema nervoso central (SNC), enquanto os receptores CB2 são encontrados principalmente em células do sistema imunológico e tecidos periféricos. A ativação desses receptores modula a liberação de neurotransmissores e citocinas, influenciando funções neurológicas e imunológicas (Pertwee, 2015).

Mecanismos moleculares do CBD

Embora o CBD tenha baixa afinidade direta pelos receptores canabinoides CB1 e CB2, seus efeitos terapêuticos decorrem de múltiplos mecanismos de ação. Ele inibe a enzima FAAH, aumentando os níveis de anandamida e promovendo efeitos analgésicos e ansiolíticos; age como agonista parcial do receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, contribuindo para efeitos ansiolíticos e antidepressivos; ativa os canais iônicos TRPV1, o que reforça sua ação analgésica; e modula os receptores GPR55 e PPAR γ , impactando processos inflamatórios, metabólicos e osteoclasticos, como demonstrado na **(Figura 11)** (Pertwee, 2015; Rocha *et al.*, 2020; De Melo *et al.*, 2018; Pagano *et al.*, 2022). Esses mecanismos explicam a diversidade dos efeitos terapêuticos do CBD em condições neurológicas, psiquiátricas, inflamatórias e dolorosas.



Figura 11. Mecanismo de ação do CBD. (Fonte: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6740>).

2.3.4 Aplicações terapêuticas gerais do canabidiol

Transtornos de ansiedade

Estudos indicam que o CBD tem efeitos ansiolíticos promissores. Em um ensaio clínico com voluntários saudáveis, o CBD reduziu significativamente a ansiedade induzida por simulação de fala pública (Berna *et al.*, 2019). Esses efeitos são atribuídos à modulação do receptor 5-HT1A e à redução da reatividade da amígdala cerebral (Rocha *et al.*, 2020).

Dor crônica e condições inflamatórias

O CBD tem mostrado eficácia na modulação da dor crônica e em condições inflamatórias, incluindo artrite reumatoide e dor neuropática (De Melo *et al.*, 2018;

Häuser *et al.*, 2021). Esses efeitos são mediados por sua ação no SEC, bem como por interações com receptores TRPV1 e PPAR γ .

Distúrbios do sono

O CBD tem sido estudado como uma opção terapêutica para distúrbios do sono, com resultados indicando melhora na latência e qualidade do sono em diferentes populações clínicas (Shannon *et al.*, 2019).

2.3.5 O canabidiol no tratamento da dor crônica

A dor crônica representa um problema de saúde pública mundial, afetando cerca de 20% da população adulta, segundo a Organização Mundial da Saúde (Who, 2019). Sua complexidade reside na interação entre fatores físicos, emocionais e sociais, frequentemente resultando em impacto funcional severo e redução da qualidade de vida (Breivik *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, o canabidiol (CBD) tem sido avaliado como uma alternativa ou adjuvante no tratamento da dor crônica, especialmente devido ao seu perfil de segurança relativamente favorável e aos múltiplos mecanismos de ação envolvidos na modulação da dor (De Melo *et al.*, 2018).

Evidências pré-clínicas

Estudos pré-clínicos demonstraram que o CBD exerce efeitos antinociceptivos significativos em modelos animais de dor inflamatória, neuropática e oncológica (Norris *et al.*, 2019). Essas propriedades são atribuídas à sua capacidade de modular o sistema endocanabinoide, além de interagir com receptores TRPV1, receptores serotoninérgicos e canais iônicos associados à transmissão nociceptiva (Pagano *et al.*, 2022; Pertwee, 2015).

Ensaio clínicos e revisões sistemáticas

Revisões sistemáticas e meta-análises têm explorado o uso do CBD e de medicamentos à base de *Cannabis* no tratamento da dor crônica em humanos. Em estudos observaram que, embora as evidências ainda sejam limitadas e heterogêneas, diversos estudos apontam para efeitos analgésicos moderados do CBD, especialmente em dor neuropática e em condições como a esclerose múltipla (Hauser *et al.*, 2021)

No contexto da dor oncológica, a combinação THC/CBD (como no spray oromucosal Sativex®) demonstrou benefícios na redução da dor refratária ao tratamento convencional (Portenoy *et al.*, 2012). Entretanto, o uso isolado do CBD, sem THC, tem sido considerado preferível em populações sensíveis aos efeitos psicoativos do THC ou em contextos onde a legislação restringe o uso de produtos com tetrahydrocannabinol (Häuser *et al.*, 2021).

Mecanismos analgésicos do CBD

A ação analgésica do CBD envolve principalmente o aumento da sinalização endocanabinoide, por meio da inibição da degradação da anandamida e elevação de seus níveis plasmáticos (Pertwee, 2015); a modulação da neurotransmissão excitatória, com redução na liberação de neurotransmissores relacionados à dor (Norris *et al.*, 2019); e sua atividade anti-inflamatória, ao inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células imunes associadas à dor crônica. **(Figura 12)** (De Melo *et al.*, 2018).

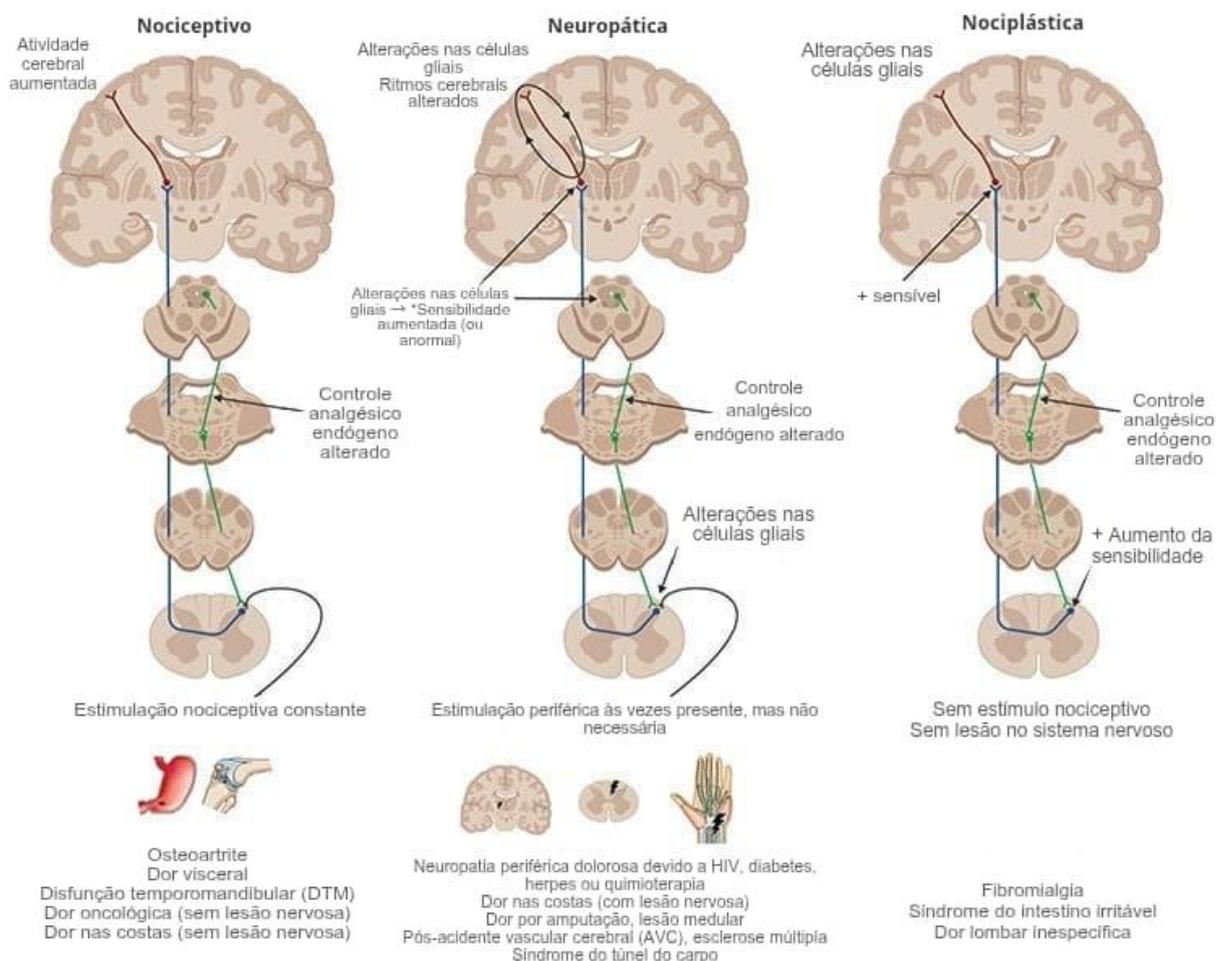


Figura 12. O canabidiol no tratamento da dor crônica (Fonte: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/october/medicinal-cannabis>).

2.3.6 O uso do canabidiol em pacientes com fibromialgia

Desafios no manejo terapêutico

A fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e uma variedade de sintomas somáticos e emocionais (Macfarlane *et al.*, 2017; Queiroz, 2013). Apesar da disponibilidade de tratamentos farmacológicos incluindo antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos, uma parcela significativa dos pacientes não obtém alívio adequado dos sintomas (Häuser *et al.*, 2015).

Além disso, os efeitos adversos associados a muitos tratamentos convencionais limitam sua utilização prolongada, reforçando a necessidade de terapias alternativas ou complementares (Macfarlane *et al.*, 2017).

Estudos clínicos sobre CBD e fibromialgia

Os primeiros estudos que avaliaram o uso de *Cannabis* medicinal na fibromialgia apontaram benefícios significativos em relação à redução da dor, melhora do sono e da qualidade de vida. Em estudos foi relatado que pacientes usuários de *Cannabis* apresentaram redução significativa da dor e rigidez em comparação com não usuários, além de melhora na qualidade do sono e bem-estar geral (Fiz *et al.*, 2011).

Mais recentemente, uma pesquisa conduzida por Sagy *et al.* (2019) avaliou o uso de *Cannabis* medicinal em 367 pacientes com fibromialgia. Após seis meses de tratamento, aproximadamente 81% dos pacientes relataram melhora significativa dos sintomas, com redução na dor e melhoria do sono. Importante destacar que, embora muitos desses preparados contenham tanto THC quanto CBD, o papel isolado do CBD tem sido objeto de interesse crescente, especialmente pelo seu perfil de segurança superior.

Na revisão sistemática de Häuser *et al.* (2021), os autores concluíram que, apesar da necessidade de ensaios clínicos randomizados controlados de alta qualidade, as evidências preliminares sugerem que o CBD pode ser uma opção terapêutica promissora na fibromialgia.

Experiências clínicas e relatos de caso

Além dos ensaios clínicos formais, relatos de caso e séries de casos têm fornecido evidências adicionais sobre o uso do CBD em fibromialgia. Pacientes frequentemente relatam melhora não apenas na dor, mas também em aspectos emocionais, como ansiedade e depressão, condições frequentemente comórbidas à fibromialgia (Boehnke *et al.*, 2021).

Por exemplo, uma revisão de casos compilada por Habib e Artul (2018) identificou que o tratamento com *Cannabis* medicinal, incluindo preparações ricas em CBD, resultou em redução significativa na intensidade da dor e na melhora da função física em pacientes com fibromialgia que não respondiam a tratamentos convencionais.

Potenciais benefícios adicionais

Além do alívio da dor, o CBD pode proporcionar benefícios adicionais a pacientes com fibromialgia, como a melhora da qualidade e latência do sono (Shannon *et al.*, 2019), a redução da ansiedade por meio de sua ação ansiolítica, auxiliando no manejo do estresse emocional comum nesses pacientes (Berna *et al.*, 2019), e a atividade anti-inflamatória, que embora a fibromialgia não seja uma condição inflamatória clássica, pode atuar na modulação de processos inflamatórios subclínicos com efeitos positivos (Pagano *et al.*, 2022).

2.3.7 Segurança, tolerabilidade e efeitos adversos do canabidiol

Perfil de segurança geral

O canabidiol (CBD) é geralmente bem tolerado em humanos. Dados de ensaios clínicos e revisões sistemáticas indicam que o composto possui um perfil de segurança favorável, especialmente em comparação com muitos medicamentos utilizados para dor crônica e transtornos psiquiátricos (Iffland & Grotenhermen, 2017).

Segundo a revisão conduzida por Iffland e Grotenhermen (2017), os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de CBD incluem fadiga, diarreia e alterações no apetite e peso corporal. Esses eventos foram, em geral, leves a moderados e autolimitados. Em doses terapêuticas, o risco de efeitos adversos sérios é considerado baixo.

Outro estudo importante, realizado por Devinsky *et al.* (2017), que investigou o uso do CBD em epilepsias refratárias, demonstrou que mesmo em doses elevadas (até 20 mg/kg/dia), o composto manteve uma boa tolerabilidade, embora alguns pacientes tenham apresentado elevações transitórias das enzimas hepáticas.

Interações medicamentosas

Apesar do bom perfil de segurança, o CBD pode interagir com outros medicamentos. Ele é metabolizado principalmente pelas enzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2C19), podendo alterar os níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelas mesmas vias, como anticoagulantes, antiepilépticos e antidepressivos (Koehler *et al.*, 2020).

Portanto, a prescrição do CBD requer atenção especial em pacientes politratados, particularmente aqueles em uso de medicamentos com margem terapêutica estreita.

Considerações para grupos especiais

Em populações vulneráveis, como idosos, gestantes e lactantes, ainda há dados limitados sobre a segurança do CBD. Estudos em idosos sugerem boa tolerabilidade, embora ajustes de dose possam ser necessários devido a alterações farmacocinéticas relacionadas à idade (Chesney *et al.*, 2020). Para gestantes e lactantes, o uso do CBD não é recomendado na ausência de evidências robustas que garantam sua segurança (FDA, 2020).

2.3.8 Considerações éticas e sociais

Estigmatização do uso medicinal da *Cannabis*

Apesar dos avanços científicos e regulamentares, o uso terapêutico do CBD e de outros derivados da *Cannabis* ainda enfrenta barreiras sociais e culturais significativas. O estigma associado à planta *Cannabis sativa*, muitas vezes confundida exclusivamente com seu uso recreativo e ilícito, pode dificultar o acesso dos pacientes a tratamentos potencialmente benéficos (Furlan *et al.*, 2021; Russo, 2011).

Profissionais de saúde também podem apresentar resistência ou desconhecimento sobre o uso do CBD, destacando a necessidade de educação médica contínua e de políticas públicas que incentivem a capacitação e a atualização científica (Maccallum & Russo, 2018).

Direito à autonomia terapêutica

O princípio bioético da autonomia sustenta que os pacientes têm o direito de participar ativamente das decisões sobre seu tratamento, incluindo a escolha de terapias alternativas ou complementares, desde que informados sobre os riscos e benefícios (Beauchamp & Childress, 2013). Nesse contexto, negar ou restringir o acesso a terapias baseadas em evidências pode configurar uma violação do direito à

autonomia terapêutica, particularmente em casos de doenças crônicas refratárias, como a fibromialgia.

Equidade e acesso

As desigualdades socioeconômicas representam outro desafio. Em muitos países, inclusive o Brasil, os produtos à base de CBD ainda possuem custos elevados e nem sempre são cobertos por planos de saúde ou pelo sistema público, limitando o acesso de pacientes de baixa renda (ANVISA, 2023; Furlan *et al.*, 2021). Iniciativas que busquem regulamentar a produção nacional, fomentar pesquisas clínicas locais e subsidiar tratamentos podem contribuir para a ampliação do acesso de forma equitativa e ética.

2.3.9 Avanços na pesquisa e perspectivas futuras

Necessidade de ensaios clínicos robustos

Embora as evidências pré-clínicas e observacionais sejam promissoras, há consenso na comunidade científica quanto à necessidade de ensaios clínicos randomizados, controlados e de grande escala que avaliem a eficácia e a segurança do CBD em diferentes condições clínicas, especialmente na fibromialgia (Häuser *et al.*, 2021).

Investigações futuras devem também esclarecer as doses, as vias de administração mais eficazes e os perfis de pacientes que mais se beneficiam do tratamento com CBD.

Personalização do tratamento

A farmacogenética e a medicina personalizada têm o potencial de otimizar o uso do CBD, identificando biomarcadores que possam prever a resposta terapêutica e o risco de efeitos adversos em indivíduos específicos (Pagano *et al.*, 2022).

Potencial para formulações combinadas

O conceito de efeito entourage, que postula que os diversos compostos da *Cannabis* atuam sinergicamente para potencializar os efeitos terapêuticos, abre caminho para o desenvolvimento de formulações que combinam CBD com outros canabinoides e terpenos em proporções controladas (Russo, 2011).

Ampliação do acesso e políticas públicas

Além do progresso científico, é essencial que políticas públicas acompanhem o avanço do conhecimento, garantindo regulamentações claras, incentivo à pesquisa e estratégias que ampliem o acesso da população a tratamentos à base de CBD com qualidade, segurança e eficácia comprovadas (ANVISA, 2023).

2.3.10 Considerações

O canabidiol (CBD) consolidou-se como uma substância de interesse crescente no contexto terapêutico contemporâneo. Desde sua descoberta e isolamento na década de 1960, avanços significativos ocorreram na compreensão de suas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e aplicações clínicas. Particularmente, o reconhecimento do sistema endocanabinoide como modulador de processos fisiológicos essenciais, como dor, inflamação e humor, forneceu uma base científica sólida para a utilização do CBD em diversas condições médicas (Di Marzo, 2008; Pertwee, 2015).

A dor crônica, uma condição prevalente e desafiadora, foi uma das primeiras áreas a explorar o potencial terapêutico do CBD. Estudos clínicos e revisões sistemáticas indicam que o composto pode proporcionar alívio significativo da dor em diversos contextos, com um perfil de segurança relativamente favorável (De Melo *et al.*, 2018; Häuser *et al.*, 2021). Esse efeito analgésico é particularmente relevante na fibromialgia, uma síndrome complexa caracterizada por dor crônica difusa, fadiga e disfunção do sono, frequentemente refratária aos tratamentos convencionais (Macfarlane *et al.*, 2017; Queiroz, 2013).

A literatura científica disponível, embora ainda limitada em ensaios clínicos randomizados de grande escala, sugere que o CBD pode beneficiar pacientes com fibromialgia, não apenas no alívio da dor, mas também na melhora do sono, do humor e da qualidade de vida (Fiz *et al.*, 2011; Sagy *et al.*, 2019). Relatos de caso e experiências clínicas reforçam esses achados, apontando para o potencial do CBD como uma alternativa terapêutica ou adjuvante, especialmente para pacientes que não respondem bem às opções farmacológicas tradicionais (Habib & Artul, 2018).

Além de suas propriedades terapêuticas, o CBD apresenta vantagens importantes do ponto de vista ético e social. Seu perfil não psicoativo contribui para reduzir o estigma associado ao uso de derivados da *Cannabis* e minimiza preocupações relacionadas a efeitos adversos graves ou dependência (Iffland &

Grotenhermen, 2017). Contudo, barreiras culturais, econômicas e regulatórias ainda limitam o acesso equitativo ao tratamento, especialmente em países de baixa e média renda (ANVISA, 2023; Furlan *et al.*, 2021). Para que o potencial do CBD seja plenamente realizado na prática clínica, é essencial investir em pesquisa científica de alta qualidade. Ensaio clínico controlado, estudos de longo prazo e investigações farmacogenéticas podem elucidar as doses ideais, as populações que mais se beneficiam e os perfis de segurança em diferentes grupos (Pagano *et al.*, 2022). Paralelamente, políticas públicas devem ser desenvolvidas para regulamentar a produção, distribuição e prescrição do CBD, garantindo qualidade, segurança e acesso justo aos pacientes.

Assim, o canabidiol representa uma promessa concreta no manejo da fibromialgia e de outras condições clínicas desafiadoras. Seu desenvolvimento terapêutico, contudo, exige um esforço conjunto da comunidade científica, dos profissionais de saúde, dos formuladores de políticas públicas e da sociedade em geral. Somente assim será possível transformar o potencial do CBD em benefício real e sustentável para os pacientes que dele necessitam.

Mecanismo de analgesia do canabidiol (CBD)

O canabidiol (CBD), um dos principais fitocanabinoides da *Cannabis sativa*, vem sendo amplamente investigado por seu potencial terapêutico, especialmente na modulação da dor. Este estudo revisa os principais mecanismos moleculares e celulares responsáveis por sua ação analgésica, destacando a interação com o sistema endocanabinoide, receptores TRPV1, 5-HT1A, PPAR- γ e outras vias relevantes. As evidências apontam para uma modulação multifatorial da dor, envolvendo regulação inflamatória, neuroproteção, dessensibilização de receptores e influência sobre neurotransmissores. Compreender esses mecanismos é essencial para o avanço de terapias canabinoides e orientar futuras pesquisas clínicas.

A dor, definida como uma experiência sensorial e emocional associada a dano real ou potencial (IASP, 2020), é particularmente desafiadora quando se torna crônica, devido à limitação dos tratamentos convencionais e seus efeitos colaterais (Fitzcharles *et al.*, 2021). Nesse cenário, o CBD se destaca como uma alternativa promissora por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e ansiolíticas, sem os efeitos psicoativos típicos de outros canabinoides (Pisanti *et al.*, 2017).

2.4 Mecanismos de analgesia do canabidiol

2.4.1 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é composto principalmente pelos receptores CB1 e CB2, ligantes endógenos (como a anandamida) e enzimas de síntese e degradação (Lu & Mackie, 2021). Embora o CBD apresente baixa afinidade direta por CB1 e CB2, ele atua como modulador alostérico negativo do CB1, reduzindo sua ativação excessiva. Além disso, o CBD inibe a enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*), responsável pela degradação da anandamida, aumentando assim os níveis dessa molécula com efeitos analgésicos e anti-inflamatórios (Laprairie *et al.*, 2015).

2.4.2 Receptores TRPV1

O CBD ativa o receptor TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*), um canal iônico envolvido na nocicepção (Iannotti *et al.*, 2014). A ativação do TRPV1 pelo CBD leva à dessensibilização do receptor, diminuindo a transmissão dos sinais de dor (Petrocellis *et al.*, 2011). Este mecanismo é particularmente relevante na dor inflamatória e neuropática.

2.4.3 Receptores 5-HT1A

O CBD atua como agonista parcial do receptor 5-HT1A, associado à modulação da dor, humor e ansiedade. A ativação do 5-HT1A contribui para a analgesia, especialmente na redução do componente emocional da dor, um fator crucial em pacientes com dor crônica (Campos *et al.*, 2012).

2.4.4 Receptores PPAR- γ

O CBD também é agonista do receptor nuclear PPAR- γ , que regula genes relacionados à inflamação e metabolismo. A ativação do PPAR- γ resulta na diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF α e IL-6, contribuindo para o alívio da dor inflamatória (Esposito *et al.*, 2011).

2.4.5 Modulação da Ativação Microglial e Glutamato

Estudos demonstram que o CBD reduz a ativação microglial no sistema nervoso central, diminuindo a liberação de mediadores inflamatórios (Cassano *et al.*, 2020). Além disso, o CBD inibe a liberação excessiva de glutamato, um neurotransmissor excitatório associado à facilitação da dor (Rodrigues *et al.*, 2018).

2.4.6 Aumento da Adenosina

O CBD aumenta os níveis extracelulares de adenosina, bloqueando sua recaptação (Carrier *et al.*, 2006). A adenosina exerce efeitos anti-inflamatórios e analgésicos por meio da ativação dos receptores A2A, representando mais um mecanismo pelo qual o CBD promove a analgesia. (Figura 13).

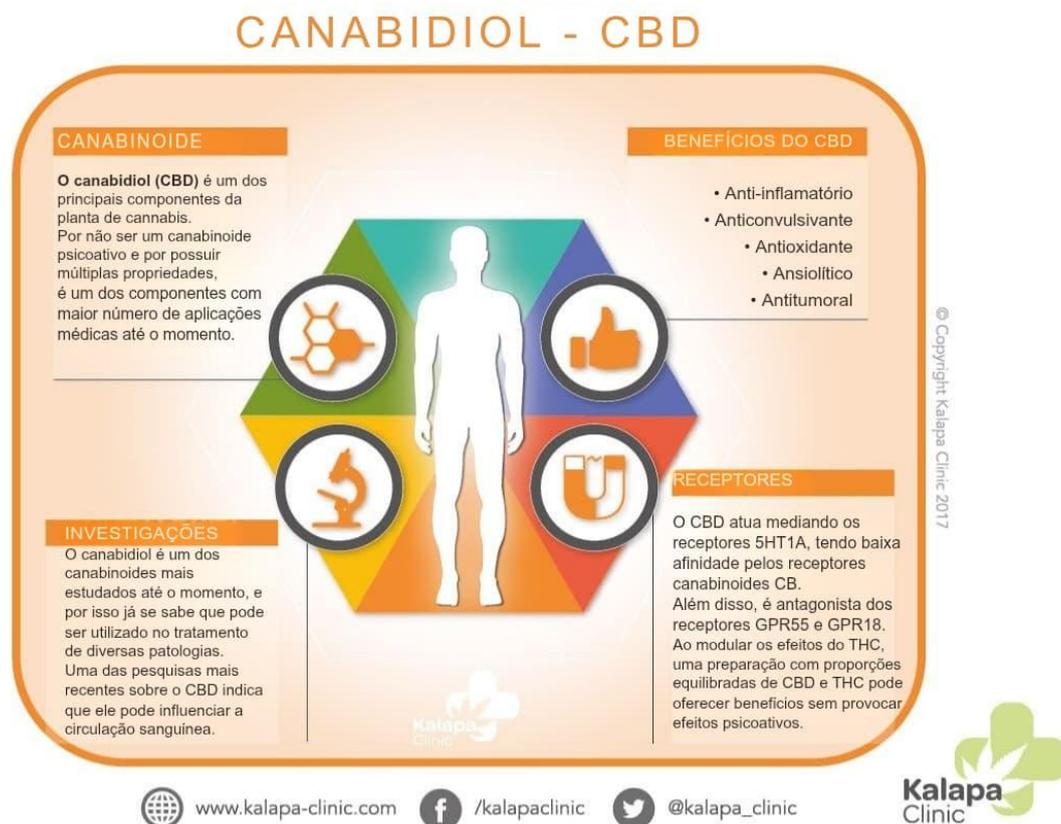


Figura 13. Representação dos receptores canabinoides CB1 e CB2 no organismo humano. (Fonte: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/october/medicinal-cannabis/>).

A analgesia induzida pelo CBD resulta de mecanismos multifatoriais, envolvendo o sistema endocanabinoide, vias inflamatórias e neuromodulatórias. A compreensão desses processos é fundamental para aprimorar seu uso terapêutico na dor crônica. No entanto, ainda são necessárias pesquisas adicionais para estabelecer doses ideais, vias de administração e segurança em longo prazo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a eficácia e segurança do uso terapêutico do óleo de cannabis, com foco nos componentes canabinoides como o CBD, no tratamento de pacientes com Fibromialgia, considerando estudos realizados entre 2004 e 2024.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever o histórico e a evolução do uso terapêutico do canabidiol (CBD) no contexto dos tratamentos para fibromialgia;
- b) Analisar a eficácia e as limitações clínicas do CBD no alívio dos sintomas da fibromialgia;
- c) Examinar os métodos de administração e as dosagens recomendadas de CBD, avaliando a segurança e eficácia específicas para os tratamentos de fibromialgia;
- d) Explorar os aspectos legais e regulamentares do uso terapêutico do CBD no Brasil, com enfoque nas implicações para tratamentos de fibromialgia.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Coleta dos dados

Para a condução desta revisão sistemática, foram seguidas as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), uma ferramenta metodológica amplamente reconhecida e recomendada internacionalmente para a realização e relato de revisões sistemáticas. Desenvolvido inicialmente em 2009 e atualizado em 2020, o PRISMA tem como objetivo aprimorar a qualidade, a transparência e a padronização das revisões ao longo de todas as etapas do processo. A versão atualizada do PRISMA (2020) fornece um checklist com 27 itens e um fluxograma que orientam a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos, permitindo a reprodução clara e transparente do percurso metodológico adotado (PAGE *et al.*, 2021). Essa abordagem visa garantir que a

revisão seja conduzida de maneira rigorosa, minimizando vieses de seleção, promovendo a clareza na apresentação dos dados e assegurando a robustez das evidências sintetizadas. O uso do PRISMA é particularmente relevante em contextos acadêmicos e científicos, pois contribui para a credibilidade dos achados e facilita a avaliação crítica dos leitores e revisores.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Web of Science (Web of science, 2025), Scopus (Scopus, 2025) (via Portal de Periódicos CAPES), PubMed (PubMed, 2025) e SciELO (SciELO, 2025), contemplando o período de 2004 a 2024 e restringindo-se a publicações em inglês. Utilizou-se as seguintes palavras-chaves juntamente com a estratégia de busca: ("cannabis oil*" OR cannabidiol OR cannabinoid*) AND (Fibromyalgia OR Fibrositis OR ("Rheumatic pain" OR "chronic muscle pain") OR neurasthenia)*. A busca foi realizada em 10 de fevereiro de 2025.

4.2 Análise dos dados

Para a análise dos dados, foram adotados critérios de inclusão que contemplaram artigos científicos originais, disponibilizados integralmente e de forma gratuita. Os estudos foram selecionados conforme sua vinculação às áreas temáticas de medicamentos, neurociência, farmacologia, farmácia, bioquímica e profissões da saúde.

As etapas de organização e análise dos dados foram conduzidas no software R studio (versão 2024.12.1+563). Foram utilizados os pacotes readxl e dplyr para importar as tabelas em formato Excel contendo os artigos encontrados e identificar registros duplicados entre as bases de dados. Após a remoção das duplicatas, procedeu-se à triagem dos estudos remanescentes, com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta revisão. Para ilustrar a sobreposição dos resultados, construiu-se um diagrama de Venn com o uso do pacote VennDiagram.

Os resultados obtidos por meio da pesquisa são apresentados de forma sintética, com o intuito de contemplar todas as informações relevantes ao tema proposto. Em seguida, foi realizada a análise e interpretação dos dados, subsidiando a discussão e a elaboração do texto final. Para a interpretação dos achados, foi empregado metodologias de análise descritiva, com o suporte de representações gráficas e tabulares. A coleta dos dados foi realizada em 10 de fevereiro de 2025.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos que abordaram diretamente o uso do canabidiol (CBD) no tratamento da fibromialgia, considerando o tipo de estudo, efeitos terapêuticos positivos e negativos, limitações clínicas e métodos de administração. Foram excluídos trabalhos que não apresentaram relação direta com o tema ou que careciam de dados relevantes para a análise proposta.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados: artigos que não respondiam à pergunta norteadora da pesquisa; publicações duplicadas, sendo mantida apenas uma versão; estudos publicados fora do recorte temporal estabelecido; e artigos redigidos em idiomas distintos dos previamente definidos. Além disso, foram excluídas produções vinculadas às áreas de imunologia, psicologia, enfermagem, língua portuguesa, finanças, ciências agrárias e ciências biológicas. A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva.

4.4 Aspectos Éticos

O presente projeto não tem necessidade de ser avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) por tratar de dados bibliográficos secundários, sem o envolvimento de pacientes ou dados confidenciais (prontuários médicos).

5. RESULTADOS

A etapa de triagem dos artigos evidenciou a importância da utilização de múltiplas bases de dados na busca por estudos relevantes. Observou-se que nenhum artigo foi identificado simultaneamente nas quatro bases consultadas, o que demonstra que cada uma delas contribui com um conjunto distinto de publicações. Entre as bases mais representativas (PubMed, Web of Science e Scopus), foram identificados 21 artigos em comum. As análises pareadas revelaram 42 duplicações entre Web of Science e PubMed, 11 entre Web of Science e Scopus, e 9 entre Scopus e PubMed. Adicionalmente, foi encontrado um caso de duplicação interna na base PubMed.

No total, foram identificados 1.670 estudos nas quatro bases combinadas. A base Scopus apresentou o maior volume de registros (1.416), seguida por Web of Science (130), PubMed (122) e SciELO (2). O gráfico correspondente (**Figura 14**)

considera essas sobreposições, subtraindo automaticamente os artigos duplicados, de modo que a visualização final reflita apenas os registros únicos em cada conjunto ou interseção. Essa representação gráfica facilita a compreensão da distribuição e redundância dos artigos entre as bases, reforçando a necessidade de uma estratégia de busca ampla e sistemática para garantir maior abrangência e qualidade na seleção de estudos para revisões da literatura.

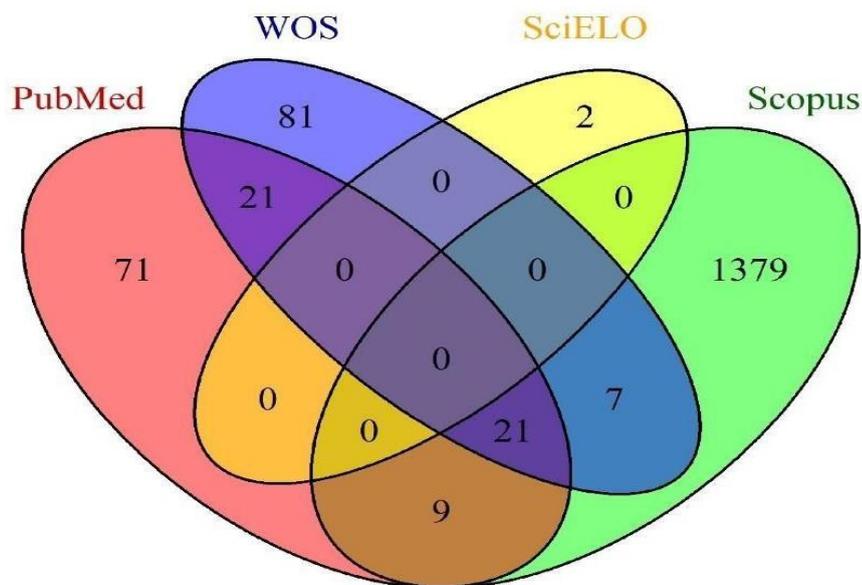


Figura 14. Categorização da contagem dos artigos incluídos na presente revisão sistemática, com base nos desfechos relatados acerca da eficácia e segurança da *Cannabis* no manejo da fibromialgia.

Após a remoção das duplicatas, restaram 1.612 artigos. Realizou-se a triagem por títulos, resumos e, posteriormente, a leitura dos textos completos. Ao final, 51 estudos publicados entre 2004 e 2024 foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão, correspondendo a 3,2% do total avaliado; os demais 96,8% foram excluídos (**Figura 15**).

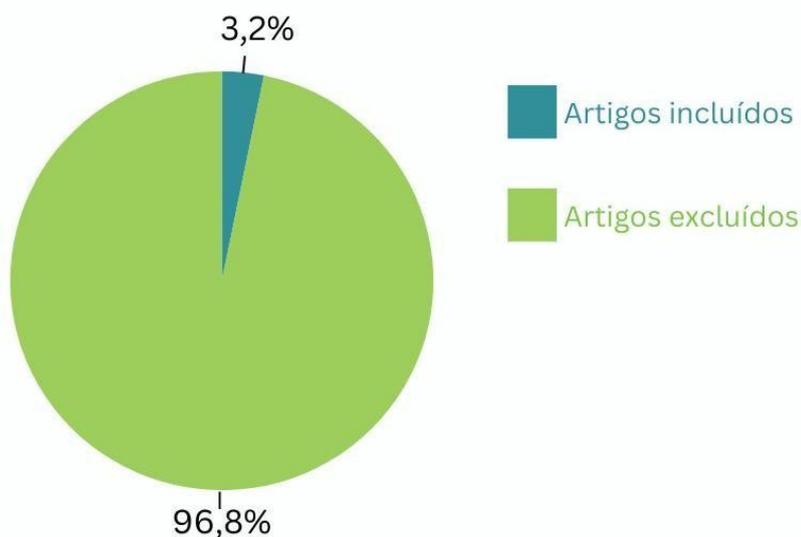


Figura 15. Percentual de artigos científicos incluídos após triagem e análise de critérios de inclusão e exclusão.

A análise dos artigos incluídos nesta revisão revelou que a maioria dos estudos (82,1%) classificou o uso do canabidiol (CBD) como eficaz no alívio dos sintomas da fibromialgia, com destaque para a redução da dor crônica, melhora da qualidade do sono e diminuição da ansiedade. Em 12% dos artigos, os resultados indicaram que o efeito da *Cannabis* foi superior ao do placebo, evidenciando um potencial terapêutico relevante. Já em 4% dos estudos analisados, os efeitos do CBD foram semelhantes aos do placebo, não demonstrando diferença estatisticamente significativa. Por fim, apenas 1,9% dos artigos apontaram efeitos colaterais associados ao uso do canabidiol, o que reforça o perfil de segurança relativamente favorável dessa substância no contexto terapêutico da fibromialgia (**Figura 16**). Esses dados sustentam a hipótese de que o CBD pode representar uma alternativa promissora no manejo clínico da doença.

Classificação dos artigos incluídos



Figura 16. Classificação dos artigos científicos incluídos sobre o uso da Cannabis na fibromialgia.

A classificação dos artigos incluídos nesta revisão revela uma prevalência expressiva de evidências favoráveis, indicando que a maioria dos estudos analisados demonstrou efeitos terapêuticos positivos associados ao uso do óleo de cannabis no tratamento da fibromialgia. Esses achados sustentam a eficácia clínica do canabidiol na redução dos sintomas da síndrome (**Tabela 1**).

Tabela 1. Classificação dos resultados dos estudos incluídos na revisão quanto à eficácia e segurança do canabidiol (CBD) no tratamento da fibromialgia.

Categoria	Porcentagem (%)	Descrição Detalhada
Pacientes que relataram efeito positivo do CBD	82,1	Relatos de melhora na dor crônica, qualidade do sono, ansiedade, humor e libido.
Pacientes que relataram efeitos colaterais do CBD	12,0	Tontura ao se levantar, sonolência, insônia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, cefaleia, vertigens e sedação.
Estudos com resultado do CBD superior ao placebo	4,0	CBD apresentou eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas da fibromialgia.
Estudos com efeito do CBD semelhante ao placebo	1,9	CBD demonstrou efeito similar ao placebo, sem diferença estatisticamente significativa.

6. DISCUSSÃO

A presente revisão contemplou estudos publicados entre 2004 e 2024, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas. Os achados evidenciam que o canabidiol (CBD) apresenta propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, configurando-se como uma alternativa terapêutica promissora no manejo da fibromialgia, especialmente na redução da dor crônica, melhora do sono, do humor, da ansiedade e da libido (Johal *et al.*, 2020; Sagy *et al.*, 2019). Observou-se, ainda, que a modulação do sistema endocanabinoide, em conjunto com o uso do CBD, potencializa os benefícios clínicos e contribui para a atenuação de efeitos adversos, refletindo em melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes. Embora alguns estudos relatem eventos adversos, estes foram majoritariamente leves e superados pelos efeitos positivos observados.

6.1 Histórico e evolução do uso terapêutico do CBD

O uso terapêutico do canabidiol (CBD) tem ganhado destaque nas últimas décadas, especialmente no tratamento de síndromes complexas como a fibromialgia. Embora a planta *Cannabis sativa* seja utilizada medicinalmente há milênios, foi apenas a partir do século XX que os avanços na farmacologia permitiram a identificação e a caracterização dos canabinoides, dentre eles o CBD, uma substância não psicoativa com propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas e analgésicas (Schilling *et al.*, 2023).

A partir dos anos 2000, estudos clínicos e observacionais começaram a investigar o papel do CBD na modulação do sistema endocanabinoide, com ênfase nos receptores CB1 e CB2, responsáveis por regular funções como dor, humor, sono e resposta imunológica, todos elementos frequentemente alterados em pacientes com fibromialgia (Claw, 2014; Mlost *et al.*, 2020). Evidências sugerem que a disfunção do sistema endocanabinoide pode estar associada à fisiopatologia da fibromialgia, justificando o uso do CBD como estratégia terapêutica complementar.

Nos últimos anos, a popularização do CBD também contribuiu para um aumento no número de estudos sobre sua eficácia e segurança, com dados apontando para melhora da dor crônica, do sono e da qualidade de vida em pacientes com fibromialgia (Boehnke *et al.*, 2021; Sagy *et al.*, 2019). Ainda que

alguns relatos indiquem efeitos adversos leves, como sonolência e tontura, a tolerabilidade geral do CBD é considerada satisfatória (Hauser *et al.*, 2018).

Com isso, observa-se uma transição progressiva do CBD de um composto alternativo para um potencial abordagem terapêutica integrada, especialmente em casos refratários às terapias convencionais, reforçando a necessidade de pesquisas padronizadas e com maior rigor metodológico (Fitzcharles *et al.*, 2021).

6.2 Formas de administração

Nesse cenário, é importante destacar que, dentre os artigos analisados, a via sublingual foi a mais empregada entre os estudos, seguida pela oral (óleo em cápsulas). Doses iniciais de 20-25 mg/dia foram as mais comuns, com ajustes individuais para cada paciente de acordo com a resposta clínica. Seguindo a estratégia de “*start low, go slow*”, diversos autores sugerem iniciar com doses entre 10 e 25 mg/dia, com titulação progressiva. Essa abordagem individualizada minimiza efeitos adversos e otimiza o sucesso ao tratamento (Boehnke *et al.*, 2021; Johal *et al.*, 2020).

6.3 Eficácia do canabidiol no tratamento da fibromialgia

Embora nem todos os estudos incluídos nesta revisão tenham utilizado o CBD de forma isolada, muitos apontaram efeitos positivos mesmo quando o composto foi administrado em combinação com outros fitocanabinoides, como o THC. Em determinadas formulações, os melhores resultados foram observados justamente na associação entre CBD e THC, o que sugere uma possível ação sinérgica entre esses compostos na modulação dos sintomas da fibromialgia (Van *et al.*, 2019). Complementando esses achados, além do alívio da dor, os estudos também relataram melhorias na qualidade do sono e na redução da ansiedade, efeitos frequentemente atribuídos à atuação multifatorial do CBD. Essa ação está relacionada à sua interação com receptores do sistema endocanabinoide, bem como com os receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}) e vaniloides (TRPV1), os quais desempenham papel fundamental na regulação da dor, da inflamação e das respostas ao estresse (Cásedas *et al.*, 2024; Mlost *et al.*, 2020).

Embora ainda faltem evidências científicas robustas que comprovem o efeito analgésico do CBD em humanos, observa-se um uso crescente dessa substância

para alívio da dor e outros sintomas. Atualmente, cerca de um terço das pessoas recorrem ao CBD com essa finalidade, número que dobrou em relação aos 14% apontados por uma pesquisa Gallup em 2019 entre os norte-americanos (Brenan, 2019; SAMHSA, 2023).

A grande procura pelo CBD pode estar relacionada à tentativa de aliviar uma carga elevada de sintomas, comum em pessoas com fibromialgia, principalmente dor, ansiedade e distúrbios do sono, áreas em que o canabidiol é frequentemente apontado como benéfico. Além disso, muitos pacientes demonstram maior abertura para terapias alternativas, buscando opções além dos tratamentos convencionais. (Claw, 2014).

6.4 Sistema endocanabinoide na fibromialgia

Estudos demonstram que o sistema endocanabinoide (SEC) atua na manutenção da homeostase corporal, com destaque para a regulação da dor e dos processos inflamatórios. (Donvito *et al.*, 2018; Fitzcharles *et al.*, 2016). O sistema endocanabinoide exerce papel fundamental na regulação da homeostase fisiológica e tem sido amplamente estudado como alvo terapêutico em distúrbios neurológicos, incluindo a fibromialgia (Ligresti *et al.*, 2016). Evidências científicas demonstram que esse sistema está envolvido em processos como plasticidade neuronal, modulação nociceptiva, controle da ansiedade, inflamação e neuroinflamação (Stella, 2010). Mecanismos diretamente relacionados à fisiopatologia da fibromialgia (Cascio *et al.*, 2021). A disfunção do sistema endocanabinoide pode favorecer a sensibilização central e a amplificação da dor, características marcantes da síndrome. Assim, sua modulação por meio de canabinoides, como o canabidiol (CBD), constitui uma abordagem terapêutica promissora, capaz de contribuir para a restauração do equilíbrio neuroquímico e para a atenuação de sintomas prevalentes, como dor crônica, fadiga e distúrbios do sono (Boehnke *et al.*, 2022; Sagy *et al.*, 2019).

O sistema endocanabinoide é constituído por receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2, seus ligantes endógenos (como a anandamida) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), e pelas enzimas envolvidas na síntese e degradação desses ligantes (Boehnke *et al.*, 2021). Os receptores CB1 estão localizados predominantemente no sistema nervoso central, enquanto os CB2 são expressos principalmente em tecidos periféricos e células do sistema imunológico (Van *et al.*,

2019). A ativação de tais receptores reduz a excitabilidade neuronal e modula a liberação de neurotransmissores como glutamato e GABA, promovendo efeitos antinociceptivos (Mlost *et al.*, 2020).

Postula-se que uma disfunção ou deficiência clínica do SEC esteja envolvida na fisiopatologia da fibromialgia, embora ainda não exista evidências robustas que corroborem definitivamente essa hipótese (Claw, 2014; Häuser *et al.*, 2015). Canabinoides exógenos, como o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), têm sido propostos como moduladores da sensibilização das vias nociceptivas, com potencial para o manejo de estados de dor crônica (Sagy *et al.*, 2019). O THC atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, induzindo efeitos analgésicos, eufóricos, moduladores do humor e do apetite; já o CBD é um modulador alostérico negativo do CB1, com propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias e analgésicas, além de interagir com receptores não canabinoides, como 5-HT1A e TRPV1 (Mlost *et al.*, 2020). Segundo a teoria da comitiva, a associação entre THC e CBD promove efeitos sinérgicos, ampliando os benefícios terapêuticos e atenuando os efeitos adversos, o que pode justificar sua utilização na fibromialgia (Häuser *et al.*, 2015).

6.5 Efeitos adversos do CBD

Apesar dos benefícios terapêuticos do canabidiol (CBD), diversos estudos destacam a ocorrência de efeitos adversos que podem comprometer sua tolerabilidade em alguns pacientes. Entre os eventos colaterais mais frequentemente relatados estão tontura ao se levantar, sonolência, insônia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, cefaleia, vertigens e sedação. Tais reações, embora geralmente leves a moderadas, exigem atenção clínica, especialmente em indivíduos com comorbidades ou em uso concomitante de outras medicações, podendo interferir na adesão ao tratamento e na qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia (Häuser *et al.*, 2015). Foi possível perceber que muitos pacientes interrompem o uso do CBD em até seis meses, principalmente devido ao custo elevado e à falta de resposta clínica satisfatória. Assim como ocorre com outros tratamentos para fibromialgia, o canabidiol pode não funcionar para todos, sendo mais eficaz apenas em um grupo específico de pessoas (Häuser *et al.*, 2014)

6.6 Aspectos legais e regulamentares do CBD

Diante da crescente utilização terapêutica do CBD e dos efeitos adversos associados ao seu uso, a regulamentação do uso terapêutico do CBD no Brasil torna-se especialmente relevante. A Resolução RDC nº 327/2019 estabelece os critérios para a autorização sanitária de produtos à base de *Cannabis*, permitindo sua comercialização em farmácias e drogarias mediante prescrição médica, sem exigir comprovação de eficácia, mas assegurando padrões de qualidade e segurança. Complementarmente, a Resolução RDC nº 660/2022 define os procedimentos para a importação, por pessoa física, de produtos derivados de *Cannabis* para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. Essas regulamentações representam avanços significativos para pacientes com fibromialgia, oferecendo alternativas terapêuticas frente às limitações dos tratamentos convencionais. Entretanto, desafios persistem, como a burocracia no processo de importação, os custos elevados e o desconhecimento por parte de profissionais de saúde, fatores que ainda restringem o acesso amplo a essas terapias (ANVISA, 2023).

6.7 Limitações

A presente revisão sistemática reuniu evidências importantes sobre o potencial terapêutico do canabidiol (CBD) no manejo da fibromialgia, mas apresenta limitações que merecem atenção na interpretação dos resultados e em sua aplicação clínica. Essas limitações decorrem, sobretudo, da heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, com variações nos delineamentos (ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e coortes), formulações utilizadas, dosagens administradas e critérios de avaliação.

Além disso, a ampla visibilidade do CBD na mídia e entre pacientes pode ter influenciado positivamente as percepções sobre sua eficácia, gerando vieses de expectativa. Esse fator, associado à ausência de cegamento em alguns estudos, compromete a objetividade dos resultados e pode amplificar efeitos placebo (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2020; Häuser *et al.*, 2011).

Adicionalmente, os entraves regulatórios e éticos ainda existentes na condução de pesquisas com canabinoides impõem desafios ao avanço do conhecimento

científico na área, limitando o número de ensaios controlados de alta qualidade. Dessa forma, embora os achados apontem benefícios promissores, a interpretação dos dados deve ser cautelosa e fundamentada em evidências mais robustas e padronizadas no futuro.

6.8 Pontos fortes

O CBD apresenta múltiplos mecanismos de ação que o tornam eficaz no controle dos principais sintomas da fibromialgia, como dor crônica, ansiedade, distúrbios do sono e alterações do humor. Atua sobre receptores endocanabinoides, serotoninérgico e TRPV1, promovendo regulação neuroquímica e alívio sintomático (Mlost *et al.*, 2020). Tem perfil seguro, com efeitos adversos leves e baixa incidência de dependência (Häuser *et al.*, 2015). A possibilidade de ajuste individual da dose, especialmente pela via sublingual, favorece a adesão ao tratamento (Johal *et al.*, 2020). Além disso, a associação com THC pode ampliar os efeitos analgésicos, sem potencializar riscos (Van *et al.*, 2019). Sua ação multifatorial e bem tolerada posiciona o CBD como uma alternativa promissora no manejo da fibromialgia.

7. CONCLUSÃO

1. Esta revisão sistemática confirmou que o canabidiol apresenta efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e ansiolíticos relevantes no tratamento da fibromialgia, especialmente na redução da dor crônica, melhora do sono e controle da ansiedade, por meio da modulação do sistema endocanabinoide, receptores TRPV1 e serotoninérgicos.
2. O trabalho descreveu a trajetória histórica do CBD, desde seu uso tradicional até o reconhecimento atual como terapia complementar. As evidências analisadas indicam benefícios clínicos variáveis, influenciados por dose, via de administração e resposta individual, embora ainda faltem padronizações e estudos de longo prazo.
3. Foram discutidas as principais formas de administração (sublingual, oral e tópica), suas vantagens e limitações, além de reforçar a necessidade de individualização do tratamento. Apesar do bom perfil de segurança, ainda há desafios como efeitos adversos, falta de consenso sobre dosagem e heterogeneidade dos estudos.
4. A análise do cenário regulatório brasileiro revelou avanços importantes, mas também barreiras que limitam o acesso ao tratamento com CBD. Torna-se essencial o desenvolvimento de políticas públicas que ampliem a oferta terapêutica com segurança, equidade e respaldo científico.
5. Assim, o CBD se apresenta como uma alternativa promissora e complementar às terapias tradicionais, embora ainda exija mais estudos robustos, padronização de tratamentos e regulamentações claras que garantam seu uso seguro, eficaz e acessível para pacientes com fibromialgia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-KHAZALEH, A. K. et al. **The neurotherapeutic arsenal in Cannabis sativa: insights into anti-neuroinflammatory and neuroprotective activity and potential entourage effects.** *Molecules*, v. 29, n. 2, p. 410, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29020410>.

ALBRECHT, D. S. et al. **Brain glial activation in fibromyalgia** — A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 75, p. 72-83, 2019.

ARNOLD, et al. **Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 12, n. 5, p. 343–349, 2008.

ABRAMS, D. I. **The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: na update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report.** *European Journal of Internal Medicine*, v. 49, p. 7–11, 2018.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Resolução RDC nº 660, de 30 de março de 2022. Brasília: ANVISA, 2023.

ANVISA, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Brasília: ANVISA, 2019.

BATISTA, et al. **Oxidative stress and antioxidant status in patients with fibromyalgia.** *Rheumatology International*, v. 33, p. 2163-2171, 2013.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Principles of Biomedical Ethics.** 7. Ed. New York: Oxford University Press, 2013.

BERNA, et al. **Cannabidiol modulates emotional recognition and verbal memory.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, p. 246, 2019.

BEDSON, et al. **Risk of adverse events in patients prescribed long-term opioids: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink.** *European Journal of Pain*, v. 23, n. 5, p. 908–922, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.1357>.

BERGER, et al. **Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia.** *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.010>.

BOEHNKE, et al. **Cannabidiol use for fibromyalgia: prevalence of use and perceptions of effectiveness in a large online survey.** *Journal of Pain*, v. 22, n. 5, p. 556–566, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.12.001>.

BOEHNKE, et al. **Patient-Reported Outcomes of Medical Cannabis for Managing Pain in Patients With Chronic Pain Conditions.** *The Clinical Journal of Pain*, [S. l.], v. 38, n. 6, p. 403–410, 2022.

BOEHNKE, et al. **Cannabidiol use for fibromyalgia: prevalence of use and perceptions of effectiveness in a large online survey.** *The Journal of Pain*, v. 22, n. 5, p. 556–566, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.12.001>.

BOEHNKE, et al. **Cannabidiol product dosing and decision-making in a national survey of individuals with fibromyalgia.** The Journal of Pain, v. 23, n. 1, p. 45–54, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.06.007>.

BOEHNKE, et al. **Substituting cannabidiol for opioids and pain medications among individuals with fibromyalgia: a large online survey.** The Journal of Pain, v. 22, n. 11, p. 1418–1428, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.04.011>.

BONINI, et al. **Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history.** Journal of Ethnopharmacology, v. 227, p. 300–315, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.

BREIVIK, H. et al. **Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.** European Journal of Pain, v. 10, n. 4, p. 287-333, 2006.

CALLAWAY, J. C. **Hempseed as a nutritional resource: an overview.** Euphytica, v. 140, p. 65–72, 2004.

CÁSEDAS, G.; YARZA-SANCHO, M. de; LÓPEZ, V. **Cannabidiol (CBD): A systematic review of clinical and preclinical evidence in the treatment of pain.** Pharmaceuticals, v. 17, n. 11, p. 1438, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17111438>.

CAMPOS, A. C. et al. **Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 34, supl. 1, p. S104–S110, 2012.

CARRIER, E. J. et al. **Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 103, n. 20, p. 7895–7900, 2006.

CASSANO, et al. **Cannabidiol and neurodevelopmental disorders: A neuropharmacological perspective.** Pharmacological Research, v. 157, p. 104874, 2020.

CASCIO, et al. **Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 8, p. 3891, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>.

CHESNEY, et al. **Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.** JAMA Psychiatry, v. 77, n. 6, p. 618630, 2020.

CLAW, et al. **The pathogenesis of fibromyalgia.** New England Journal of Medicine, v. 365, p. 373-383, 2011.

CLARKE, R. C.; MERLIN, M. D. **Cannabis: Evolution and Ethnobotany.** Berkeley: University of California Press, 2013.

COWEN, et al. **Mechanisms of antifungal drug resistance.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 5, n. 7, a019752, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019752>.

COIMBRA, et al. **Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia: a possible link between muscle and brain.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 23, n. 7, p. 50, 2019.

DAI, H.; RICHTER, K. P. **A national survey of marijuana use among US adults with medical conditions, 2016–2017.** *JAMA Network Open*, v. 2, n. 9, e1911936, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.11936>.

DE MELO, et al. **Cannabidiol and other cannabinoids as promising analgesic drugs.** *Current Neuropharmacology*, v. 16, n. 5, p. 706-719, 2018.

DEVINSKY, et al. **Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome.** *New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 2011-2020, 2017.

DI MARZO, V. **Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 7, p. 438-455, 2008.

DONVITO, et al. **The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain.** *Neuropsychopharmacology*, v. 43, p. 52–79, 2018. DOI:10.1038/npp.2017.204.

ESPOSITO, et al. **Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1beta and iNOS expression.** *British Journal of Pharmacology*, v. 161, n. 4, p. 1276–1292, 2011.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Cannabis-based medicines: regulatory framework.** Londres: EMA, 2020.

FITZCHARLES, et al. **Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials.** *Schmerz*, v. 30, n. 1, p. 47–61, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0084-3>.

FITZCHARLES, et al. **Cannabinoids and the management of chronic pain: A clinical perspective.** *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 14, n. 6, p. 685– 694, 2021.

FIZ, et al. **Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life.** *PLOS ONE*, [S.l.], v. 6, n. 4, e18440, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018440>.

FORDJOUR, et al. **Cheema. Cannabis: a multifaceted plant with endless potential.** *Front. Pharmacol., Sec. Ethnopharmacology*, Volume 14 – 2023 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1200269>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA approves first drug comprised of na active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy.** Silver Spring: FDA, 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **What you need to know about CBD and pets.** Silver Spring: FDA, 2020.

FURLAN, et al. **Medical cannabis for chronic non-cancer pain: a systematic review of safety and efficacy.** Canadian Journal of Anesthesia, v. 68, p. 245-253, 2021.

GOLDENBERG, Don L. **Diagnosing fibromyalgia as a disease, an illness, a state, or a trait?** Arthritis Care & Research, [S.l.], v. 71, n. 3, p. 334–336, mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23727>.

GRANT, C.; BELLE-ISLE, L. **Cannabis policy and market trends: A global overview.** Drug Policy Journal, v. 14, p. 1-15, 2022.

HABIB, George; ARTUL, Suheil. **Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia.** Journal of Clinical Rheumatology, v. 24, n. 5, p. 255–258, 2018. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000702.

HÄUSER, et al. **Fibromyalgia.** Nature Reviews Disease Primers, v. 1, p. 15022, 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.22.

HAÜSER, et al. **Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome.** Arthritis Research & Therapy, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2015.

HÄUSER, et al. **Revisão de terapias farmacológicas na síndrome da fibromialgia.** Arthritis Research & Therapy, v. 16, p. 201, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4441>.

HÄUSER, et al. **Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy—magnitude and patient-related predictors.** Pain, v. 152, n. 8, p. 1709–1717, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.050>.

HÄUSER, et al. **Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management: na overview of systematic reviews.** European Journal of Pain, v. 25, n. 1, p. 81-96, 2021.

HÄUSER, et al. **EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.** Annals of the Rheumatic Diseases, v. 76, n. 2, p. 318–328, fev. 2017. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724

HÄUSER, Winfried; FITZCHARLES, Mary-Ann; RADNER, Helga. **Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia.** Best Practice & Research Clinical Rheumatology, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 101508, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101508>.

HADLANDSMYTH, et al. **Acceptance and Commitment Therapy for Prevention of Chronic Postsurgical Pain and Opioid Use in At-Risk Veterans: A Pilot Randomized Controlled Study.** The Journal of Pain, v. 20, n. 4, p. 401–408, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.09.003>.

HEYMANN, et al. **Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 1, p. 56–66, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100006>.

HARRIS, R. E. et al. **Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia.** *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 37, p. 10000-10006, 2009.

HARRIS, R. E.; SUNDGREN, P. C.; CRAIG, A. D.; KIRSHENBAUM, E.; SEN, A.; NAPADOW, V.; CLAUW, D. J. **Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain.** *Arthritis & Rheumatism*, v. 60, n. 10, p. 3146–3152, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070223>

IANNOTTI, et al. **Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: Potential for the treatment of neuronal hyperexcitability.** *ACS Chemical Neuroscience*, v. 5, n. 11, p. 1131–1141, 2014.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. **An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies.** *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, n. 1, p. 139–154, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). **IASP Terminology.** Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology>. Acesso em: 5 maio 2025.

JAIN, N.; MOORTHY, A. **Cannabinoids in rheumatology: friend, foe or a bystander?** *Musculoskeletal Care*, v. 20, n. 2, p. 416–428, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/msc.1636>.

JIAO, et al. **Taxonomic status and genetic diversity of Cannabis sativa cultivars.** *Frontiers in Plant Science*, v. 12, 2021.

JOHAL, et al. **Cannabinoids in chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, v. 13, p. 1–13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179544120906461>.

JUDD, et al. **Plant Systematics: A Phylogenetic Approach.** 4. Ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2015.

KEYHANI, et al. **Risks and benefits of marijuana use: a national survey of U.S. adults.** *Annals of Internal Medicine*, v. 169, n. 5, p. 282–290, 2018. DOI: <https://doi.org/10.7326/M18-0810>.

KOEHLER, K. N. et al. **Cannabidiol and drug–drug interactions: A systematic review.** *Epilepsia*, v. 61, n. 9, p. 1765-1774, 2020.

LAPRAIRIE, R. B. et al. **Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor.** *British Journal of Pharmacology*, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 2015.

LAMARCK, J. B. **Encyclopédie Méthodique: Botanique.** Paris: Panckoucke, 1785.

LEE, Y. H.; SONG, G. G. **The effects of cannabinoids on sleep: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 9, n. 8, p. 843–849, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.2934>.

LINNAEUS, C. **Species Plantarum.** Stockholm: Laurentius Salvius, 1753.

LIGRESTI, A.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. **From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology.** *Physiological Reviews*, v. 96, n. 4, p. 1593–1659, 2016. DOI:10.1152/physrev.00002.2016.

LOGEAS, et al. **Neuroinflammation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 131, p. 72-85, 2021.

LOUREIRO, et al. **Phytoremediation potential of Cannabis sativa L.: morphological and physiological responses to soil contaminants.** *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, p. 35026-35039, 2020.

LU, H. C.; MACKIE, K. **Na introduction to the endogenous cannabinoid system.** *Biological Psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516–525, 2021.

LYNCH, et al. **Genomic and chemical diversity in Cannabis.** *Critical Reviews in Plant Sciences*, v. 35, n. 5-6, p. 349-363, 2016.

MACFARLANE, et al. **EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 76, n. 2, p. 318–328, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.

MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. **Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.** *European Journal of Internal Medicine*, v. 49, p. 12–19, 2018. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.

MARTINEZ, et al. **Aspectos psicossociais da fibromialgia.** *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n. 1, p. 10-16, 2011.

MARTINEZ, et al. **Molecular and cellular mechanisms of action of cannabidiol.** *Molecules*, v. 28, n. 16, p. 5980, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28165980>.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. **Hashish—I: The structure of cannabidiol.** *Tetrahedron*, v. 19, p. 2073–2078, 1963.

MCCAULEY, et al. **Rhizosphere microbial communities in Cannabis sativa L. differ between genotypes and are affected by irrigation practices.** *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 491, 2020.

MILLAR, et al. **A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 84, p. 1888-1900, 2018.

NORRIS, C. et al. **Cannabidiol in chronic pain: a systematic review.** *Cureus*, v. 11, n. 4, e4503, 2019.

PALSTAM, A.; MANNERKORPI, K. **Work ability in fibromyalgia: an update in the 21st century.** Current Rheumatology Reviews, v. 13, n. 3, p. 180–187, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573397113666170502152955>.

PAGANO, et al. **Cannabidiol: Therapeutic properties and pharmacological activities.** Current Medicinal Chemistry, v. 29, p. 2870-2884, 2022.

PAGOTTO, et al. **The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance.** Endocrine Reviews, v. 27, p. 73-100, 2006.

PERTWEE, R. G. **Endocannabinoids and their pharmacological actions.** Handbook of Experimental Pharmacology, v. 231, p. 1-37, 2015.

PETROCELLIS, L. et al. **Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes.** British Journal of Pharmacology, v. 163, n. 7, p. 1479–1494, 2011.

PUBMED. PubMed – **Base de Dados Bibliográfica da U.S.** National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 10 fevereiro 2025.

PISUPATI, et al. **Genetic diversity and population structure of Cannabis sativa germplasm using SSR markers.** Industrial Crops and Products, v. 164, p. 113325, 2021.

SAGY, et al. **Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia.** Journal of Clinical Medicine, [S. l.], v. 8, n. 6, 807, 2019. DOI: 10.3390/jcm8060807.

SÁNCHEZ, et al. **Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia.** Journal of Affective Disorders, v. 265, p. 486–495, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.066>.

SCHILLING, S.; MELZER, R.; McCABE, P. F. **Cannabis sativa.** Current Biology, v. 30, n. 1, p. R8–R9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.039>.

SCIELO. **Scientific Electronic Library Online.** Disponível em: <https://www.scielo.br/>. Acesso em: 10 fevereiro 2025.

SCOPUS. Scopus – **Base de Dados Bibliográfica.** Disponível em: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>. Acesso em: 10 fevereiro 2025.

SIRACUSA, et al. **Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 8, p. 3891, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>.

SCHWEINHARDT, Petra; BUSHNELL, M. Catherine. **Fibromyalgia: a disorder of the brain?** The Neuroscientist, v. 14, n. 5, p. 415–421, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S71959>

STE-MARIE, et al. **Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia.** *Arthritis Care & Research*, v. 64, n. 8, p. 1202–1208, 2012. DOI: 10.1002/acr.21732

STELLA, N. **Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas:** Therapeutic implications for neuroinflammation and malignant gliomas. *Glia*, v. 58, n. 9, p. 1017–1030, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.20983>.

SLUKA, Kathleen A.; CLAUW, Daniel J. **Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain.** *Neuroscience*, v. 338, p. 114–129, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.

SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION (SAMHSA). **Cannabidiol (CBD) – Potential harms, side effects, and unknowns.** Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2023. Disponível em: <https://library.samhsa.gov/sites/default/files/pep22-06-04-003.pdf>.

VOGEL, R. M.; THOMAS, W. O.; McMAHON, T. A. **Floodflow frequency model selection in southwestern U.S.A.** *Journal of Water Resources Planning and Management*, v. 119, n. 3, p. 353–366, 1993. DOI: [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0733-9496\(1993\)119:3\(353\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0733-9496(1993)119:3(353)).

WANG, et al. **A retrospective analysis of the prevalence and impact of associated comorbidities on fibromyalgia outcomes in a tertiary care center.** *Frontiers in Medicine*, v. 10, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1301944>.

WANG, et al. **Assessment of clinical outcomes in patients with fibromyalgia treated with cannabis-based medicine:** a prospective observational study. *Brain and Behavior*, v. 13, e3072, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.3072>.

WEB OF SCIENCE. **Web of Science** – Base de Dados Bibliográfica. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=wos&alternative=true&shibShireURL=https%3F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fauth%3DShibboleth&shibReturnURL=https%3F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fmode%3DNextgen%26action%3Dtransfer%26path%3D%252Fwos%26DestApp%3DUA&referrer=mode%3DNextgen%26path%3D%252Fwos%26DestApp%3DUA%26action%3Dtransfer&roaming=true>. Acesso em: 10 fevereiro 2025.

WOLFE, et al. **2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012

ZHANG, et al. **Origin, early expansion, domestication and anthropogenic diffusion of Cannabis sativa.** *Industrial Crops and Products*, v. 129, p. 1–8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ppees.2022.125670>

ZUARDI, Antonio Waldo. **História da cannabis como medicamento:** uma revisão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153–157, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN>.



9. ANEXOS

<https://drive.google.com/drive/folders/1ScVxUiPC6ct5QLOwXD08dzvVKjGqdxO?usp=shari>