

Repercussões clínicas do uso terapêutico de derivados da *Cannabis* na artrite reumatoide e na osteoartrite

Clinical repercussions of the therapeutic use of cannabis derivatives in rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Repercusiones clínicas del uso terapéutico de los derivados del cannabis en la artritis reumatoide y la osteoartritis

Recebido: 10/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 29/06/2022 | Publicado: 08/07/2022

Lucas Ferrari da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-839X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lucasferrari.med@hotmail.com

Gabriel de Vasconcelos Pessoa Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2618-2397>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: gvpr1205@gmail.com

Paulo Ricardo de Sousa e Silva Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-0687>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: paulorssmoura@hotmail.com

Lucas Solano Araújo Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0948-8482>
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil
E-mail: lucassolano10@yahoo.com.br

Lívia de Oliveira Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5442-0858>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: liviaoliveira.c@hotmail.com

Clarice Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9047-379X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: clariicelima@hotmail.com

Lourivan Leal de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-8009>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lourivanleal@yahoo.com.br

Bárbara Cândida Nogueira Piauilino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3372-4481>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: barbaracanopi@hotmail.com

Antônio José Marques Nogueira Coêlho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-0592>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: aj0906@hotmail.com

Ian Lucas de Sousa Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7541-6295>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: iastianl07@hotmail.com

Mateus Guilherme Santos Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-7273>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: mgsnogueira@outlook.com

Resumo

Introdução: Quadros inflamatórios crônicos relacionados às articulações são fonte de intenso sofrimento diário. A redução da qualidade de vida de seus portadores e da capacidade laborativa de alguns estão relacionados às intensas dores e à deterioração por células do sistema imune dos tecidos que constituem a cartilagem. Os canabinoides, ganharam bastante relevância como objetos de estudo quanto às suas vastas propriedades aplicáveis a terapêuticas farmacológicas, dentre as quais os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Este trabalho tem como objetivo analisar a produção

acadêmica acerca da implicação do uso de canabinoides como terapêutica nos quadros de artrite reumatoide e osteoartrite. Metodologia: Foram selecionados 5 artigos a partir da Biblioteca Virtual de Saúde, publicados entre 2017 e 2021, para compor esta Revisão Integrativa de Literatura. Discussão: Em especial, o canabidiol demonstrou agir sobre receptores que participam de vias celulares relacionadas à regulação da dor e que retardam o processo destrutivo dos tecidos acometidos. O uso de derivados da *Cannabis* para fins terapêuticos tem ganhado grande aderência, especialmente em países onde já existe legislação que a permita, sobretudo por pessoas que convivem com dor neuropática crônica. Conclusões: O controle da dor é o sintoma mais enfatizado na literatura, pelo impacto sobre a qualidade de vida dos acometidos. Há grande interesse da comunidade científica no avanço das técnicas de estudo dos canabinoides. Em paralelo, pessoas acometidas por doenças que possivelmente se beneficiariam dos efeitos terapêuticos de DC os têm buscado como alternativa a medicamentos regularmente prescritos.

Palavras-chave: Cannabis; Artrite Reumatoide; Osteoartrite.

Abstract

Introduction: Chronic inflammatory conditions related to joints are a source of intense daily suffering. The reduction in the life quality of its patients and the working capacity of some are related to intense pain and deterioration of the tissues that compose the cartilage by cells of the immune system. Cannabinoids have gained considerable relevance as objects of study regarding their vast applicable properties to pharmacological therapies, including anti-inflammatory and analgesic effects. This article aims to analyze the academic production on the implication of the use of cannabinoids as therapy in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Methodology:** 5 articles were selected from the Virtual Health Library, published between 2017 and 2021, to compose this Integrative Literature Review. **Discussion:** In particular, cannabidiol has been shown to act upon receptors that participate in cellular pathways related to pain regulation and that delay the destructive process of affected tissues. The use of Cannabis derivatives for therapeutic purposes has gained great adherence, especially in countries where there is already legislation which allows it, especially by people living with chronic neuropathic pain. **Conclusions:** Pain control is the most emphasized symptom in the literature, due its impact on life quality of those affected. There is great interest from the scientific community in the advancement of cannabinoid study techniques. In parallel, people affected by diseases that could possibly benefit from cannabinoids therapeutic effects have sought them as an alternative to regularly prescribed drugs.

Keywords: Cannabis; Rheumatoid Arthritis; Osteoarthritis.

Resumen

Introducción: Introducción: Las condiciones inflamatorias crónicas relacionadas con las articulaciones son fuente de intenso sufrimiento diario. La reducción de la calidad de vida de sus pacientes y de la capacidad de trabajo de algunos se relaciona con el dolor intenso y el deterioro de los tejidos que componen el cartílago por parte de las células del sistema inmunitario. Los cannabinoides han ganado una gran relevancia como objetos de estudio debido a sus vastas propiedades aplicables a las terapias farmacológicas, incluidos los efectos antiinflamatorios y analgésicos. Este artículo tiene como objetivo analizar la producción académica sobre la implicación del uso de cannabinoides como terapia en la artritis reumatoide y la osteoartritis. **Metodología:** Se seleccionaron 5 artículos de la Biblioteca Virtual en Salud, publicados entre 2017 y 2021, para componer esta Revisión Integrativa de Literatura. **Discusión:** En particular, se ha demostrado que el cannabidiol actúa sobre los receptores que participan en las vías celulares relacionadas con la regulación del dolor y que retrasan el proceso destructivo de los tejidos afectados. El uso de derivados del Cannabis con fines terapéuticos ha ganado una gran adherencia, especialmente en países donde ya existe una legislación que lo permite, especialmente por parte de personas que viven con dolor neuropático crónico. **Conclusiones:** El control del dolor es el síntoma más destacado en la literatura, por su impacto en la calidad de vida de los afectados. Existe un gran interés por parte de la comunidad científica en el avance de las técnicas de estudio de los cannabinoides. Paralelamente, las personas afectadas por enfermedades que posiblemente podrían beneficiarse de los efectos terapéuticos de los cannabinoides los han buscado como una alternativa a los medicamentos recetados regularmente.

Palabras clave: Cannabis; Artritis Reumatoide; Osteoartritis.

1. Introdução

O controle da dor crônica – caracterizada pela sensação dolorosa persistente e refrataria às drogas tradicionalmente utilizadas, por um período igual ou maior que 3 a 6 meses – é um dos principais desafios das moléstias que acometem o sistema musculoesquelético (Fones *et al*, 2022). Quadros inflamatórios crônicos relacionados às articulações são fonte de intenso sofrimento diário. A redução da qualidade de vida de seus portadores e, eventualmente, da capacidade laborativa de alguns estão relacionados às intensas dores associadas e à deterioração dos tecidos que constituem a cartilagem por células do sistema imune (Ferreira *et al*, 2008).

A fina camada de células composta em maioria por macrófagos e células derivadas de fibroblastos que, em condições

fisiológicas reveste as articulações, a membrana sinovial, é o principal elemento comprometido na artrite reumatoide. A partir de uma perda da tolerância imunológica, ocorre infiltração da membrana por células inflamatórias, como células T, células dendríticas e macrófagos, além de células B, neutrófilos e mastócitos (Mrid *et al.*, 2022). A produção de metaloproteinases predispõe ao dano da arquitetura articular, assim como as quimiocinas ativam a atividade e multiplicação de osteoclastos, cooperando mais para a deterioração da estrutura (Kaur *et al.*, 2020).

O processo algico nas artrites é consequência de alterações locais nas articulações e sensibilização do sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP), mediados por citocinas, interleucinas e substâncias quimiotáticas, como o fator de necrose tumoral (TNF) (Harth & Nielson, 2019). A ativação recorrente, intensa e ininterrupta de neurônios sensitivos, estimulados por processos dolorosos, como a inflamação e alterações anatômicas da artrite, é capaz de promover alterações neuronais e bioquímicas em sinapses centrais e projeções corticais relacionadas a tais vias. Os fenômenos baseiam-se na fosforilação de receptores celulares responsáveis pela abertura de canais localizados na membrana celular. Consequentemente, os neurônios nociceptivos de alto limiar são continuamente excitados, e isto é mantido por mediador imunes liberados localmente, que perpetuam o processo (Grace *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, derivados da *Cannabis sativa*, os canabinoides, ganharam bastante relevância como objetos de estudo quanto às suas vastas propriedades aplicáveis a terapêuticas farmacológicas, dentre as quais os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. As moléculas mais investigadas são o tetrahydrocannabinol (THC), que, além das propriedades mencionadas, é um psicoativo, ao contrário do canabidiol (CNB) (Couch, 2019).

O sistema endocanabinoide (SEC) é composto por uma série de peptídeos e vias de sinalização que atuam sobre um determinado grupo de receptores. Dentre eles, o receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2R) são os principais peptídeos envolvidos nas respostas anti-inflamatórias e analgésicas relacionadas aos canabinoides. Sua ampla distribuição no SNC, bem como de moléculas que com eles interagem, permite a exploração de sua ação na modulação dessas respostas. A ativação do SEC é capaz de reduzir a dor neuropática, além de reduzir a percepção nociceptiva relacionada à estimulação central. (Próspero-Garcia, 2019).

Embora tenham mostrado eficácia em uma ampla gama de enfermidades, os derivados da *Cannabis sativa* ainda estão tendo o seu potencial investigado por pesquisadores em todo o mundo e, apesar de alguns países já concederem aprovação de uso em casos específicos, a Sociedade Brasileira de Neurologia (2021) recomenda cautela no emprego desses fármacos.

Nesse cenário, este trabalho tem como objetivo analisar a produção acadêmica acerca da implicação do uso de canabinoides como terapêutica nos quadros de AR e OA.

2. Metodologia

Esta é uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), a qual permite condensar importantes aspectos das pesquisas realizadas sobre determinada temática e obter conclusões a partir da pergunta norteadora (Mendes *et al.*, 2008). Em concordância com Rother (2007), a RIL engloba a coleta de informações que versam sobre temas afins a partir da descrição e discussão do assunto, pautando as considerações teóricas e o contexto das publicações apuradas. A RIL é a abordagem metodológica mais ampla, haja vista que possibilita a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para um entendimento mais abrangente do fenômeno estudado (Teixeira *et al.*, 2013). De acordo com Sampaio *et al.* (2007), é possível realizar uma síntese detalhada a partir dos textos selecionados que sejam relacionados à pergunta norteadora, tendo potencial de conceber uma intervenção aplicável e resolutive para o problema levantado.

Este trabalho foi elaborado inicialmente por meio de seis etapas: elaboração da pergunta para pesquisa, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

A questão norteadora que fundamenta esta pesquisa é: "quais as repercussões clínicas da ação farmacológica dos canabinoides sob pacientes portadores de artrites imunomediadas?". A busca na literatura foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, utilizando-se a combinação de descritores controlados, estruturados e organizados para auxiliar o acesso à informação cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): *Cannabis AND Arthritis AND Inflammation*.

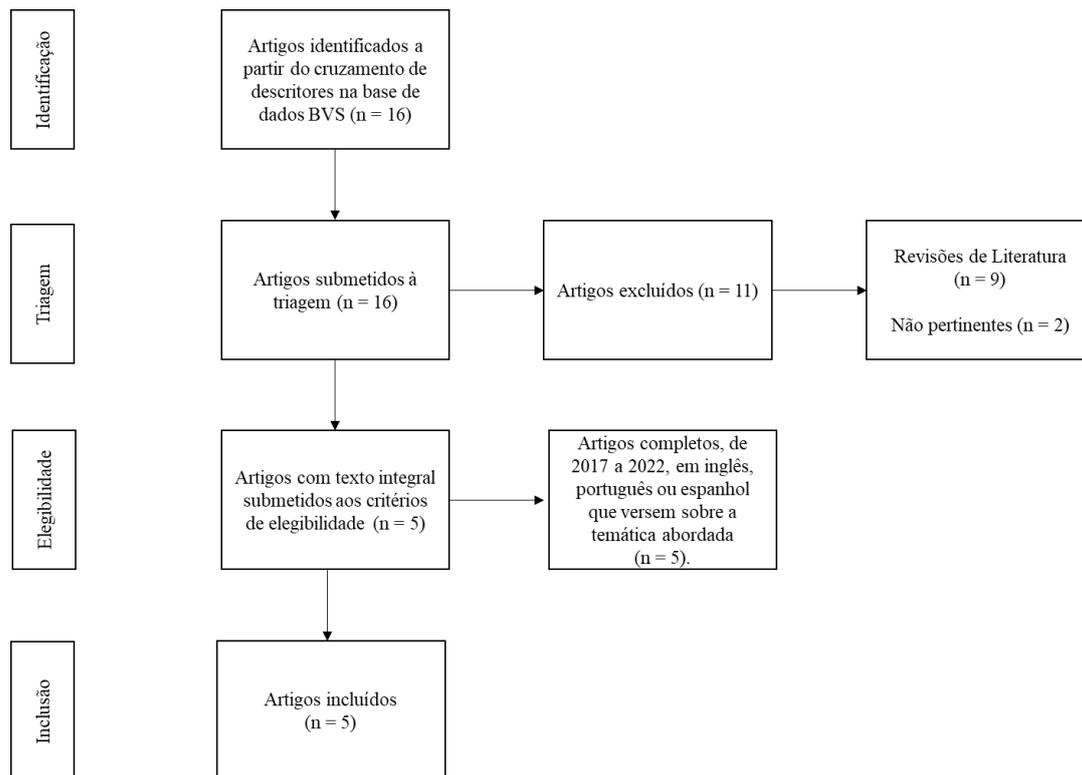
Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão.

Título original	Título em português (BR)	Objetivo
In vivo and in vitro anti-inflammatory activity evaluation of Lebanese Cannabis sativa L. ssp. indica (Lam.)	Avaliação da atividade anti-inflamatória in vivo e in vitro da Cannabis sativa libanesa L. ssp. indica (Lam.)	Avaliar as propriedades fitoquímicas e anti-inflamatórias de uma preparação de óleo de cannabis que é análoga ao óleo de cannabis usado ilegalmente no Líbano.
Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts	Canabidiol (CBD): um assassino para fibroblastos sinoviais da artrite reumatóide inflamatória	Investigar o efeito do CBD no cálcio intracelular, viabilidade celular e produção de citocinas em fibroblastos sinoviais da artrite reumatoide.
Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis	Atenuação da inflamação de fase inicial pelo canabidiol previne a dor e danos nervosos na osteoartrite de ratos	Avaliar o efeito localmente administrado CBD na dor nas articulações em animais com OA em estágio final.
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain	Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado placebo de canabidiol diário para o tratamento da dor da osteoartrite canina	Determinar os efeitos in vitro e in vivo do CBD nos níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias patológicas compartilhadas e subconjuntos de células inatas em vários sistemas modelo.
Preferences for Medical Marijuana over Prescription Medications Among Persons Living with Chronic Conditions: Alternative, Complementary, and Tapering Uses	Preferências por maconha medicinal sobre medicamentos prescritos entre pessoas que vivem com doenças crônicas Condições: Alternativa, Usos Complementares e Afunilados	Descrever as abordagens para o uso de medicamentos de prescrição MC “vis-a-vis” no tratamento de condições crônicas selecionadas.

Fonte: Autores.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: artigos científicos completos que contemplassem a temática, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol no período de 2017 a 2022, visando a reunião de informações mais recentes. Totalizou-se 16 artigos para triagem. Foi realizada como estratégia para seleção, a leitura do título e resumo, utilizando-se a pergunta norteadora, bem como os critérios de inclusão, como crivos. Quando insuficientes, seguiu-se pela leitura na íntegra da publicação. Foram excluídas 9 revisões de literatura, e 2 publicações que não eram pertinentes ao tema desta pesquisa. Deste modo, a amostra foi composta por 5 artigos. O processo foi representado no esquema a seguir:

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Diversas civilizações ao redor do mundo utilizaram plantas como recursos, seja para nutrição, realização de rituais ou uso terapêuticas desenvolvidas a partir do conhecimento ancestral de seus antepassados e desenvolvido empiricamente. Nesse contexto, a *Cannabis sativa* foi milenarmente consolidada na cultura libanesa como substrato de um óleo elaborado para o tratamento de diversas patologias, especialmente inflamatórias. Em modelos animais nos quais foram induzidos inflamação aguda e posteriormente aplicado o óleo de *Cannabis* libanês (OCL), houve resposta dose-dependente de inibição da resposta inflamatória, resultado comparável com outro grupo que recebeu diclofenaco, uma droga da classe de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Além disso, em ratos que tiveram exposição pré-teste, houve diminuição significativa dos efeitos inflamatórios após 8 dias de observação. Atribui-se esses resultados à ação inibitória dos canabinoides à produção de fatores pró-inflamatórios (FPI), como TNF-alfa, mediadores da COX-2 e i-NOS e IL-1-beta. Tanto CBD quanto THC foram testados separadamente, contudo notou-se ação sinérgica em um composto em que ambos estivessem presentes, demonstrando melhores resultados (Shebaby *et al*, 2021).

Através de diversas vias imunológicas, a inflamação é o fator principal que norteia o curso de algumas doenças reumatológicas como a artrite reumatoide (AR). Nesta, os fibroblastos sinoviais intermedeiam um importante processo de desgaste articular a partir da secreção de citocinas e enzimas de degradação da matriz dos condrocitos. Em condições pró-inflamatórias, inclusive sob influência do TNF, o receptor TRPA1 (receptor de potencial transitório anquirina 1), sofre *upregulation*, e é marcadamente relacionado à nocicepção e ao processo de destruição articular, uma vez que ligado aos seus agonistas, ativa os fibroblastos sinoviais relacionados à artrite reumatoide (FSRAR). O CBD também se liga ao receptor, contudo, provocando redução da viabilidade e proliferação de FSRA a partir do aumento de influxo de íons cálcio, ativando vias mitocondriais relacionadas à apoptose. Mediante esses achados, o CBD mostrou potencial efeito analgésico e de redução da

continuidade do processo inflamatório destrutivo que embasa a AR (Lowin *et al*, 2020).

A osteoartrite (OA), por outro lado, é uma doença caracterizada pela degeneração articular promovida pela inflamação da membrana sinovial associada a intensas dores e, em aproximadamente 30% dos pacientes, há neuropatia articular. Este último sintoma encontra base fisiopatológica por intermédio do processo de sensibilização nociceptiva neuronal periférica promovida pela degradação articular progressiva. Receptores canabinoides tipo 1 (RCB1) e tipo 2 (RCB2) compõe um complexo sistema de sinalização celular, presentes na membrana de neurônios e vasculatura das articulações. RCB2 compartilha afinidade com agonistas de canais acoplados a receptores de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1), dessa forma, atuam na modulação da sensação algica. Além disso, o antagonismo do CDB ao receptor TRPA1 também traduz repercussões clínicas na OA, semelhante ao que acontece na AR e, inclusive, estando associado indiretamente à diminuição de edema articular. CBD é um agonista inverso de RCB2, e é tido como um importante sítio de inibição de nociceptores articulares, como verificado a partir da administração local *in vivo* em modelos onde a OA foi induzida, com efeito dose-dependente, restando os efeitos inflamatórios e consequentemente minorando sensibilização periférica e sensibilização central decorrente (Philpott *et al*. 2017).

Em um estudo realizado com cães, verificou-se outros mecanismos de ação do CNB sobre a dor na OA. Além da redução em até 80% de moléculas de TNF-alfa e IL-6 na circulação sanguínea, com a administração de CNB houve diminuição de neutrófilos circulantes, resultado atribuído à redução de estímulos quimiotáxicos, e aumento dos níveis séricos da citocinas anti-inflamatórias IL-10. Clinicamente, as repercussões foram a significativa redução da dor por pelo menos 15 dias após a interrupção da administração de CDB e melhora da qualidade de vida. O estudo ressaltou a dificuldade relacionada à biodisponibilidade limitada que o CDB possui quando administrado por via oral, com resultados mais expressivos quando veiculado por encapsulamento lipídico. Não houve alterações significantes de parâmetros metabólicos (Verrico *et al*,2020).

O uso de derivados da *Cannabis* (DC) para fins terapêuticos tem ganhado grande aderência, especialmente em países onde já existe legislação que a permita, sobretudo por pessoas que convivem com dor neuropática crônica. A partir de recrutamento e entrevista de pessoas que realizam o consumo de DC para esses fins, uma série de constatações mostra preferência dessa modalidade terapêutica ao manejo convencional instituído em protocolos médicos. As DC têm sido utilizadas como estratégia para descontinuação de medicações prescritas (MPS), a partir de noções construídas pelos próprios usuários. As motivações para o uso de DC como alternativa aos opioides foram a ação mais rápida e ação mais prolongada; percepção subjetiva de redução de efeitos colaterais, risco de tolerância e dependência aos opioides; e melhor manejo dos sintomas. O mesmo foi reportado para o uso como alternativa a anticonvulsivantes para condições como esclerose múltipla. Houve relatos de substituição de medicamentos de outras classes medicamentosas, por eventuais benefícios como melhor qualidade do sono, melhora do apetite e de sintomas ansiosos, menos toxicidade e efeitos adversos. Também, relatou-se uso de DC em combinação com medicações prescritas por duas razões principais: manejo de efeitos colaterais das medicações (náusea, epigastralgia, insônia, distonia e letargia) e redução da quantidade de medicações por preocupações quanto a potenciais danos ao organismo (Bruce *et al*, 2017).

4. Conclusões

Os canabinoides, em especial o CBD, tem demonstrado notável potencial de no manejo de sintomas crônicos presentes em moléstias reumatológicas, como AR e OA. O controle da dor é o sintoma mais enfatizado na literatura, pelo impacto sobre a qualidade de vida dos acometidos, no entanto a inibição do processo inflamatório a partir de complexas vias de sinalização celular pode trazer benefícios quanto ao retardamento de complicações relacionadas à degradação de componentes articulares, podendo evitar deformidades e diminuição funcional por meio da redução de fatores pró-inflamatórios e secreção de fatores anti-inflamatórios na corrente sanguínea.

Há grande interesse da comunidade científica no avanço das técnicas de estudo dos canabinodes. Em paralelo, pessoas

acometidas por doenças que possivelmente se beneficiariam dos efeitos terapêuticos de DC os têm buscado como alternativa a medicamentos regularmente prescritos ou como meio para se desvencilhar destes, ou usa-los em associação em função da experiência subjetiva de controle dos sintomas e atenuação de efeitos colaterais e riscos atribuídos ao consumo de medicações como opioides, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios.

Novos estudos devem ser realizados a fim de esclarecer quais as repercussões sistêmicas a médio e a longo prazo do uso de canabinoides, possíveis alterações de vias fisiológicas e riscos relacionados à interação com outras moléculas farmacologicamente ativas.

Referências

- Bruce, D. *et al* (2018). Preferences for Medical Marijuana over Prescription Medications Among Persons Living with Chronic Conditions: Alternative, Complementary, and Tapering Uses. *J Altern Complement Med*, 24(2). <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0184>
- Couch, D. G., Cook, H., Ortori, C., Barrett, D., Lund, J. N., & O'Sullivan, S. E. (2019). Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. *Inflammatory bowel diseases*, 25(6), 1006–1018. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz017>
- Ferreira, L. N., Ferreira, P. L., & Baleiro, R. R. (2008). Qualidade de vida em doentes com Artrite Reumatóide [Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis]. *Acta reumatologica portuguesa*, 33(3), 331–342.
- Fones, L. *et al* (2022). Hand Surgery Patient Perspectives on Medical Cannabis: A Survey of Over 600 Patients. *Journal of Hand Surgery Global Online*, 1-6.
- Grace, P. M., Hutchinson, M. R., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2014). Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nature reviews. Immunology*, 14(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nri3621>
- Harth, M., & Nielson, W. R. (2019). Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert review of clinical immunology*, 15(5), 541–552. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1573675>
- Kaur, I. *et al* (2020). The endocannabinoid signaling pathway as an emerging target in pharmacotherapy, earmarking mitigation of destructive events in rheumatoid arthritis. *Life Sciences*, (257). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118109>
- Lowin, T. *et al* (2020). Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Dis*, 8(11). <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41419-020-02892-1>
- Mendes, K. D. S. *et al* (2008). Revisão Integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidência na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, 17(4), 758-64.
- Mrid, R. B. *et al* (2022). Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (151). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113126>
- Philpott, H. *et al* (2017). Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*, 158(12). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>
- Prospéro-García, O., Ruiz Contreras, A. E., Ortega Gómez, A., Herrera-Solís, A., Méndez-Díaz, M., & Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (2019). Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Archives of medical research*, 50(8), 518–526. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.09.005>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 11(1), 83-89.
- Sociedade Brasileira de Neurologia . (2021). Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 79(04), 354-369.
- Shebavy, W. *et al* (2021). In vivo and in vitro anti-inflammatory activity evaluation of Lebanese Cannabis sativa L. ssp. indica (Lam.). *J Ethnopharmacol*, (270). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113743>
- Simon, L. S. *et al* (2021). The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.008>
- Souza, M. T. *et al* (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 1(8). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Teixeira, F. M. *et al* (2013). Metodologias de pesquisa no ensino de ciências na América Latina. *Ciência & Educação*, 19(1), 15–33.
- Verrico, C. D. *et al* (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9). <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>