

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



actualización

Actualización sobre el uso de los cannabinoides medicinales en enfermedades reumáticas

Scublinsky, D

Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Posgrado de Medicamentos Biotecnológicos y terapias dirigidas (SAR-UBA)

Palabras clave:

Cannabis, canabis, cannabinoides, artritis, fibromialgia, esclerosis sistémica

Key words:

Cannabis, cannabinoids, arthritis, Fibromyalgia, Systemic Sclerosis

Mail de contacto:

darioscublinsky@yahoo.com.ar

RESUMEN

La marihuana medicinal ha sido propuesta en los últimos años como una solución a algunos problemas médicos refractarios a otros tratamientos. El dolor crónico es un síntoma habitual entre los pacientes que consultan al reumatólogo. Distintas enfermedades pueden verse involucradas en este pan-síndrome que engloba desde enfermedades autoinmunes, síndromes dolorosos locoregionales, enfermedades degenerativas hasta desórdenes con componentes psicológicos. En muchos de estos casos, sobre todo los dos últimos, las intervenciones farmacológicas no siempre son eficaces o seguras en el corto, mediano o largo plazo.

A pesar de la puesta en primer plano del tema desde hace unos años y la reciente reglamentación de la Ley del cannabis medicinal para su autocultivo y venta en farmacias en Argentina, está la sensación entre los médicos que siguen faltando suficientes datos para el uso de los cannabinoides en las enfermedades reumáticas. Desde la puesta al día realizada en esta revista hace tres años, han aparecido algunos estudios fisiológicos acerca del potencial efecto inmunomodulatorio de los cannabinoides en artritis reumatoidea (AR) y esclerosis sistémica (ES) que resultan de interés, y algunos estudios clínicos que se mencionarán.

En esta revisión se analizará la literatura actual de los cannabinoides en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y se discutirá dicha evidencia en relación al contexto regulatorio local.

ABSTRACT

Medical marijuana has been proposed in recent years as a solution to some medical problems refractory to other treatments. Chronic pain is a common symptom among patients who consult a rheumatologist. Different diseases can be involved in this pan-syndrome that ranges from autoimmune diseases, locoregional pain syndromes, degenerative diseases to disorders with psychological components. In many of these cases, especially the last two, pharmacological interventions are not always effective or safe in the short, medium or long term. In this review, the most current literature on the subject regarding cannabinoids and the treatment of rheumatic diseases will be analyzed.

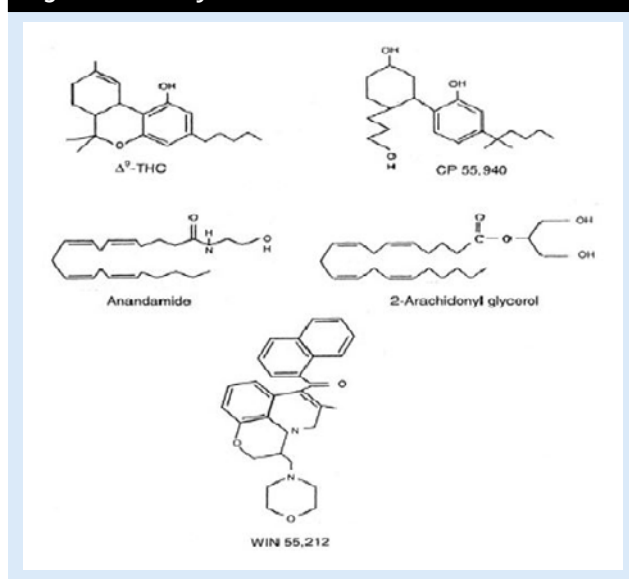
Despite the focus of the issue in recent years and the recent regulation of the Medical Cannabis Law for its self-cultivation and sale in pharmacies in Argentina, there is still insufficient data for the use of cannabinoids in the short, medium and long-term in rheumatic diseases. In recent years, some physiological studies have appeared about the potential immunomodulatory effect of cannabinoids in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis (SS), and some clinical studies in SS, but there is still a long way to go to travel in this direction.

In this review, the current literature on cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases will be analyzed and this evidence will be discussed in relation to the local regulatory context.

Introducción

La marihuana y derivados han sido utilizados como agentes terapéuticos en la medicina oriental, con la evidencia más antigua en la práctica china antigua que data del 2700 a.C.¹ Sin embargo, tan sólo hace 60 años comenzó su camino en la ciencia moderna. En Jerusalén, el profesor Raphael Mechoulam, comenzó a estudiar los componentes activos de la planta de la marihuana.² Al poco tiempo describió una serie de moléculas con tres anillos cannabinoides, y a una ellas en particular, le atribuyó las propiedades psicotrópicas de la marihuana: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).³ A continuación, descubrió otros cannabinoides activos como el cannabinal (CBN) y el cannabidiol (CBD), pero sin la carga de tener las acciones psicotrópicas del primero. Y años después se describió el principal ligando endógeno. (Fig 1)

Figura 1. THC y endocannabinoides



Las formas de experimentación en farmacología han pasado por distintas etapas en las cuales se podría resaltar que, de mediados del siglo XX hacia adelante, a partir de los juicios de Nuremberg y la Declaración de Helsinki, la investigación ha logrado congeniar con la sociedad los principios de interés mutuo, el respeto por el paciente (sujeto de investigación) y de ética aplicada. La farmacovigilancia moderna tuvo un nacimiento más tardío, hacia los años 60', a partir de la talidomida. Y hoy sería necio o irresponsable dudar de la necesidad de las fases de la farmacología clínica para la evaluación y aprobación de nuevos medicamentos originales, para maximizar la posibilidad de contar con fármacos eficaces y seguros.

El contexto actual nos enfrenta con el hecho de que, a pesar de todos los avances científicos de los últimos años, algunos pacientes no pueden encontrar respuestas en los tratamientos médicos aprobados por las vías habituales y respetando lo que se describió en el párrafo anterior. Con el decreto 883/2020⁴ que reglamenta la Ley del Cannabis medicinal en Argentina (Ley N° 27.350) desde hace unos pocos días, este tema pasa a ser aborda-

do por todas las especialidades donde su aplicación potencial o efectiva pasa a ser una realidad.

Evidencia del uso de cannabis en enfermedades reumáticas

En el análisis de la evidencia del uso clínico del cannabis, sus preparados y derivados, surgen varios trabajos con distintos niveles de evidencia, la mayoría de ellos son estudios abiertos, casos clínicos, diseños no controlados y no ciegos. Por otro lado, se encuentra el problema de que no existen preparaciones estandarizadas y evaluadas en su calidad de manufactura así como se evalúan distintas dosis y vías de administración. Prácticamente no existen estudios clínicos con diseños aceptables del uso de "cannabis medicinal" para enfermedad reumáticas.

A continuación, se mencionará la mejor evidencia disponible al día de hoy:

Uno de los trabajos aglutinantes de mayor relevancia en el tema es un revisión sistemática del grupo canadiense encabezado por Fitzcharles MA⁵, donde se incluyó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 2 y 4 semanas de duración con nabilona (un análogo sintético del THC), que implicó 71 pacientes con fibromialgia; un ensayo de 4 semanas con nabilona, incluidos 30 pacientes con dolor espinal; y un estudio de 5 semanas con tetrahidrocannabinol / cannabidiol donde se incluyeron 58 pacientes con artritis reumatoidea (AR). En los tres estudios, un criterio de inclusión en común fue el dolor refractario al tratamiento convencional. No se encontraron ECA en pacientes con osteoartritis (OA). El riesgo de sesgo fue alto para los tres estudios. Los hallazgos de una superioridad de los cannabinoides sobre los controles (placebo, amitriptilina) no fueron consistentes. Los cannabinoides fueron generalmente bien tolerados a pesar de algunos efectos secundarios conocidos para estas drogas. Por lo que se concluyó que actualmente, no hay pruebas suficientes para recomendar cualquier preparación de cannabinoides para el tratamiento de los síntomas en pacientes con dolor crónico asociado con enfermedades reumáticas.

En otro trabajo⁶ se realizaron búsquedas en varias bases de datos y buscadores reconocidos. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios con resultados de dolor, sueño, calidad de vida, tolerabilidad (medidos como abandonos debidos a eventos adversos) y seguridad (eventos adversos graves), y se compararon cannabinoides con controles varios. La calidad de la metodología del estudio se evaluó con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. En 4 estudios a corto plazo (algunos incluidos en el estudio de Fitzcharles MA), que incluyeron 203 pacientes (58 con artritis reumatoidea, 71 con fibromialgia y 74 con osteoartritis [OA]), este grupo de investigadores entendió que los cannabinoides tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el dolor en 2, sobre el sueño en 2 y en mejoría de la calidad de vida en 1 estudio. El riesgo de sesgo fue alto para los 3 estudios completados. Se informaron mareos, problemas cognitivos y somnolencia, así como náuseas, en casi la mitad de los pacientes. No se informaron eventos adversos graves para los cannabinoides durante la duración del estudio y no se identificaron estudios de cannabis herbal. En definitiva, el estudio concluye que los tamaños de muestra extremadamente pequeños, la corta duración de se-

guimiento, la heterogeneidad de las condiciones reumáticas, los productos, y la ausencia de estudios de cannabis herbal permiten conclusiones solo limitadas para los efectos de los cannabinoides en condiciones reumáticas. El alivio del dolor y el efecto sobre el sueño pueden tener algún beneficio terapéutico potencial, pero con frecuentes eventos adversos de leves a moderados.

En una revisión de Cochrane acerca del uso de cannabis en fibromialgia⁷, se incluyeron dos estudios. En general, los dos estudios tenían un riesgo moderado de sesgo. La evidencia se derivó de los datos de la media del grupo y del análisis completo (evidencia de muy baja calidad en general). Se calificó la calidad de todos los resultados según GRADE como muy baja debido a la imprecisión y el posible sesgo de notificación. Los resultados primarios de la revisión fueron el alivio del dolor en un 50% informado por el participante y mejoría en una escala de impresión global de cambio del paciente (PGIC). También se evaluaron el retiro debido a eventos adversos (tolerabilidad) y eventos adversos graves (seguridad). La nabilona se comparó con placebo y con amitriptilina en un estudio cada uno. Los tamaños del estudio fueron de 32 y 40 participantes. Un estudio utilizó un diseño cruzado y uno usó un diseño de grupos paralelos; la duración de los estudios fue de cuatro y seis semanas. Ambos estudios usaron nabilona con una dosis diaria de 1 mg / día. Ningún estudio informó la proporción de participantes que experimentaron al menos un 30 o 50% de alivio del dolor o que mejoraron más del 50%. Ningún estudio proporcionó evidencia de primer o segundo nivel (calidad alta a moderada) para un resultado de eficacia, tolerabilidad y seguridad. La evidencia de tercer nivel (de muy baja calidad) indicó una mayor reducción del dolor y las limitaciones de evaluar los cannabinoides en comparación con el placebo en un estudio. No hubo diferencias significativas con respecto al placebo observado para la fatiga y la depresión (evidencia de muy baja calidad). La evidencia de tercer nivel indicó mejores efectos de la nabilona en el sueño que la amitriptilina (evidencia de muy baja calidad). No hubo diferencias significativas entre los dos medicamentos señalados para el dolor, el estado de ánimo (evidencia de muy baja calidad). Más participantes abandonaron debido a eventos adversos en los grupos de nabilona (4/52 participantes) que en los grupos control (1/20 en el grupo placebo y 0/32 en el grupo amitriptilina). Los eventos adversos más frecuentes fueron mareos, náuseas, sequedad de boca y somnolencia (seis participantes con nabilona). Ninguno de los estudios informó eventos adversos graves durante el período de ambos estudios. Los autores reconocieron la intención de generar una tabla GRADE de "Resumen de hallazgos", pero debido a la escasez de datos no pudieron hacerlo. En este estudio no encontraron ningún estudio relevante con cannabis herbal, cannabinoides de origen vegetal o cannabinoides sintéticos distintos de la nabilona en la fibromialgia.

Fibromialgia

El dolor por fibromialgia (FM) comparte ciertas características comunes con el dolor neuropático⁸, y se cree que ambos implican un mecanismo de sensibilización central.⁹ También debe tenerse en cuenta que la mayoría de las guías actuales recomiendan tratarlo con agentes similares a los utilizados en el

dolor neuropático.¹⁰

De las terapias disponibles para FM, más allá de los anticonvulsivantes y antidepresivos aprobados para dicha indicación, se postuló que el tramadol (un opioide débil con actividad IRSN leve) podría ser potencialmente eficaz para aliviar el dolor de la fibromialgia¹⁰. La realidad es que los opioides en general pueden causar una exacerbación de los síntomas en esta población de pacientes.¹¹ Se recomendaron el cannabis y los cannabinoides para el tratamiento del dolor neuropático,¹² y, debido a las similitudes entre el dolor neuropático y la fibromialgia, no es descabellado plantear la hipótesis de que el cannabis o los cannabinoides también podrían ser eficaces para el dolor asociado a la fibromialgia.

Los datos sobre el uso de cannabinoides en el tratamiento de la fibromialgia en parte ya fueron mencionados, y consisten en varios estudios que investigan el uso de nabilona. Además de los mencionados, en un estudio observacional en el que se compararon 28 pacientes con fibromialgia tratados con cannabis con 28 controles, se encontró un alivio significativo del dolor, una reducción de la rigidez y un aumento de la relajación y la percepción de bienestar, todos evaluados mediante una escala analógica visual (EVA) antes y 2 horas después de la autoadministración de cannabis.¹³

Una publicación reciente de Sagy et al.¹⁴ consiste en un estudio observacional prospectivo, en el que 367 pacientes con fibromialgia fueron tratados con cannabis medicinal y seguidos a los seis meses. Un total de 81,1% de los pacientes logró una respuesta al tratamiento y la intensidad del dolor disminuyó significativamente de una mediana de 9 al inicio del estudio a 5 a los seis meses (en una escala de calificación numérica de 0 a 10, siendo 0 sin dolor y 10 con el peor dolor imaginable). Los mareos, la sequedad de boca y los síntomas gastrointestinales fueron algunos de los efectos secundarios más comunes del tratamiento.

En una revisión retrospectiva reciente, Habib y Artul¹⁵ evaluaron a 26 pacientes con fibromialgia tratados con cannabis medicinal, utilizando el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia. La duración media del tratamiento con cannabis fue de 10,4 meses y la dosis media de cannabis fue de 26 g por mes. Se informó una mejora significativa en cada ítem del cuestionario después del tratamiento con cannabis, y el 50% de los pacientes dejaron de usar cualquier otra terapia médica para la fibromialgia. Los efectos adversos fueron leves y fueron informados por el 30% de los pacientes.

En otro estudio, Habib y Avisar emplearon cuestionarios en las redes sociales para llegar a pacientes con fibromialgia que usaban cannabis¹⁶ y encontraron que, de 383 respondedores, 323 (84%) informaron consumir productos cannabinoides con anterioridad. La mayoría de los pacientes informaron alivio del dolor (94%) y mejoría de la calidad del sueño (93%). También se informó que tanto la depresión como la ansiedad mejoraron con el consumo de cannabis. El 12% presentó efectos adversos. La mayoría de estos efectos notificados fueron leves (por ejemplo, irritación de ojos o garganta).

En otro estudio reciente que evaluó el efecto analgésico del cannabis inhalado con concentraciones variables de THC y CBD, se midieron los umbrales de dolor eléctrico y de presión, las puntuaciones de dolor espontáneo y el "high" de la droga con la

inhalación de cannabis. Los resultados mostraron que las cepas de cannabis que contienen THC condujeron a un aumento significativo del umbral del dolor por presión en comparación con el placebo. Sin embargo, no se encontró que cepa alguna de cannabis que fuera superior al efecto del placebo sobre las respuestas al dolor espontáneo o eléctrico.

El "high" (medido a través del cuestionario Bowdle) ocurrió en el 40% -80% de los sujetos tratados con cannabis inhalado, en comparación con el 10% de los sujetos del grupo placebo.¹⁷

Artritis reumatoidea, artrosis y esclerosis sistémica

El cannabis y los cannabinoides son investigados como sustancias que podrían mejorar el dolor crónico, pero también ha sido sugerido que tendrían un efecto modulador antiinflamatorio con un potencial efecto terapéutico, basado en sus efectos en células inmunes y modelos animales de AR y ES.¹⁸

En la AR y OA, se demostró *in vitro* que la sinovial de pacientes con AR y OA contienen dos endocannabinoides que los controles sanos no poseen. En ese mismo estudio en células fibroblasto-like obtenidas de pacientes con AR y OA, los receptores celulares ERK-1 y ERK-2 sufrieron fosforilaciones en respuesta a la estimulación cannabinoide, efecto que fue atenuado por un antagonista receptorial cannabinoide.¹⁹

En otro estudio realizado sobre tejido sinovial obtenido de pacientes con AR, al ligar un receptor cannabinoide se mostró atenuación e inhibición de citoquinas proinflamatorias.²⁰ Sumado a esto, en estudios basados en modelos animales de AR (artritis inducida por colágeno), tres estudios sugirieron efectos beneficiosos de los cannabinoides CBD, JWH-133 y HU-308. CBD se asoció con una reducción en la liberación de citoquinas y su producción así como en la proliferación linfocitaria.²¹ JWH-133 se asoció con una reducción en niveles de anticuerpos murinos, reducción en la producción de citoquinas y la inflamación sinovial.²²

Como ya fue mencionado, el uso de cannabinoides para reducir el dolor por AR ha sido evaluado en un estudio²³ que mostró en comparación con placebo que el cannabinoide estuvo asociado con mejoras significativas en ciertos parámetros de dolor y calidad del sueño, así como un perfil de seguridad aceptable.

En OA, los modelos animales comparativos con deleciones genéticas de un receptor cannabinoide mostraron que la severidad de la enfermedad se redujo en el tipo salvaje respecto a los manipulados genéticamente. En el mismo estudio se mostró que el tratamiento de los ratones salvajes con un agonista sobre el mismo receptor mejoró en una protección parcial contra la OA, que no ocurrió en el grupo paralelo.²⁴

Sólo un estudio clínico evaluó el uso de un modulador endocannabinoide para el alivio del dolor en OA pero no demostró ser significativamente más beneficioso que el placebo.²⁵ Otros estudios clínicos están evaluando el uso de cannabis y cannabinoides para OA, pero todavía no están publicados.²⁶

Varios estudios han mostrados que los cannabinoides y sus receptores podrían jugar un rol en la ES, dado que los modelos animales muestran la sobreexpresión de los mismos en los fibroblastos de estos pacientes.^{18, 27} Un estudio en animales también muestra que el tratamiento con cannabinoides previno el

desarrollo de fibrosis cutánea y pulmonar, así como redujo la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de anticuerpos.²⁸ Un estudio clínico con un agonista cannabinoide oral que está actualmente en fase 3 está demostrando cierto efecto en la fibrosis de piel.²⁹

Dolor crónico

La literatura actual acerca del uso de cannabis como tratamiento del dolor crónico-no-oncológico conlleva resultados controvertidos. Por otro lado, entidades científicas que han investigado el tema también se han expedido en forma contradictoria respecto a los beneficios de los cannabinoides.^{30, 31}

Una revisión sistemática de medicamentos basados en cannabis para el dolor crónico concluyó que la información fue insuficiente para recomendar cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico reumático³², y otra revisión sistemática con metaanálisis del 2018 resalta que para el dolor crónico-no-oncológico, el uso de cannabinoides arroja un número necesario para tratar para el beneficio muy elevado y un número necesario para dañar que es bajo³³, lo que implica baja eficacia y alto número de efectos adversos.

Discusión y conclusión

Desde que los cannabinoides se instalaron como tema en la reumatología, varios trabajos han sido publicados.

La investigación de estos últimos años ha mostrado algunos resultados promisorios en el potencial efecto de los cannabinoides como drogas modificadoras de la enfermedad en Reumatología y para el manejo del dolor bajo ciertas circunstancias. De todas maneras, más allá de estos resultados prometedores, existe una necesidad imperiosa de contar con mayor evidencia clínica acerca de la eficacia de este grupo de drogas.

Por un lado, siguen faltando ensayos más rigurosos así como también es notoria la ausencia de resultados medibles en muchos de dichos estudios, y si bien el perfil de seguridad de los "cannabinoides medicinales" parece ser aceptable, la falta de eficacia demostrable deja en puntos suspensivos su uso en Reumatología. Un tema aparte lo constituye la donde los cannabinoides podrían tener algún efecto beneficioso a definir en estudios donde se evalúe en mayor escala y con una medición de resultados que sea comprobable desde un lugar científico. Los estudios en AR deberán pasar a una etapa clínica, y otra enfermedad a seguir en sus publicaciones será la esclerosis sistémica, donde se postula que los cannabinoides podrían tener algún efecto antifibrótico.

Con la reciente reglamentación de la Ley del cannabis Medicinal y la autorización del autocultivo en Argentina, se nos plantean varios interrogantes como médicos ya que desde lo científico nos encuentra a mitad del camino con este tema. No disponemos de información acerca de formulaciones, dosis, formas de presentación, vías de administración y posología, menos aún de estudios de farmacocinética y farmacodinamia que se hayan presentado ante autoridades regulatorias.

Muchas veces las decisiones políticas conjugadas con una gran presión de la opinión pública y otros sectores interesados, se anticipan a lo que la Medicina puede ofrecer como oportu-

nidades terapéuticas eficaces y seguras. En ese sentido, basándonos en el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y de las Buenas Prácticas Clínicas para investigación en humanos, entendemos que ciertos pasos deberían ser recorridos. Creemos que las autoridades regulatorias internacionales, incluyendo la nuestra (ANMAT) se ven también conflictuadas con esta problemática y es por eso que, al momento, no se manifiestan con claridad en ese sentido.

Y entonces la pregunta a responder es qué lugar debemos

ocupar los médicos frente a esta realidad tangible, qué hacer frente al paciente que nos solicita una prescripción de cannabis por los motivos que fueren, o frente a la propia reflexión de qué se hace con un paciente que no responde a otros tratamientos con base científica más sólida. Por el momento no hay respuestas fáciles, eso tendrá que ser balanceado y discutido en cada ámbito médico, cada especialidad, cada sociedad científica, cada facultad de Medicina, cada institución, hasta que la autoridad regulatoria se expida o surja evidencia indiscutible.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.britannica.com/science/marijuana>
2. Mechoulam R, Shani A, Ederly H, Grunfeld Y. The chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970; 169, 611-612.
3. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation and structure of Delta tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1971; 93, 1, 217-224
4. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primeira/237208/20201112>
5. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. 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*. 2016 Feb;30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3.
6. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, Landry T, Leclercq S, McDougall JJ, Shir Y, Shojania K, Walsh Z. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):681-8. doi: 10.1002/acr.22727.
7. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD011694. doi:10.1002/14651858.CD011694.pub2.
8. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, et al. Fibromyalgia and neuropathic pain--differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol*. 2011;11:55. doi: 10.1186/1471-2377-11-55.
9. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009;14:5291-338. doi: 10.2741/3598.
10. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
11. Fitzcharles M-A, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat*. 2013;2013:7. doi: 10.1155/2013/898493.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
13. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011;6:e18440. doi: 10.1371/journal.pone.0018440.
14. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *J Clin Med*. 2019;8:807. doi: 10.3390/jcm8060807.
15. Habib G, Artul S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:255-8. doi: 10.1097/rhu.0000000000000702.
16. Habib G, Avisar I. The consumption of cannabis by fibromyalgia patients in Israel. *Pain Res Treat*. 2018 Jul 22; doi: 10.1155/2018/7829427. Article ID 7829427.
17. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160:860-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464.
18. Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz B-S, Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases — where do we stand? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:488-98. doi: 10.1038/s41584-018-0025-5.
19. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R43. doi: 10.1186/ar2401.
20. Lowin T, Pongratz G, Straub RH. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 mesylate decreases the production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by activating CB2, TRPV1, TRPA1 and yet unidentified receptor targets. *J Inflamm (Lond)* 2016;13:15. doi: 10.1186/s12950-016-0114-7.
21. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9561-6. doi: 10.1073/pnas.160105897.
22. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:275. doi: 10.1186/1471-2474-15-275.
23. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:50-2. doi: 10.1093/rheumatology/kei183.
24. Sophocleous A, Börjesson AE, Salter DM, Ralston SH. The type 2 cannabinoid receptor regulates susceptibility to osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:1586-94. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.020.
25. Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2012;153:1837-46. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.020.
26. O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:104-9. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.012.
27. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:513-28. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.008.
28. Servettaz A, Kavian N, Nicco C, et al. Targeting the cannabinoid pathway limits the development of fibrosis and autoimmunity in a mouse model of systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2010;177:187-96. doi: 10.2353/ajpath.2010.090763.
29. Nogueira AR, Shoenfeld Y, Amital H. Cannabis sativa as a potential treatment for systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21:217-18.
30. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
31. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:293-301. doi: 10.1007/s11481-015-9600-6.
32. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – an overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018;22:455-70. doi: 10.1002/ejp.1118.
33. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159:1932-54. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293.