

Os derivados da *Cannabis sativa* têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura

Can Cannabis sativa derivatives the potential to limit the severity and progression of COVID-19? A literature review

Brayan Jonas Mano-Sousa^{1*}; Paula Lamounier Lima^{1,2}; Farah Maria Drumond Chequer¹; Joaquim Maurício Duarte-Almeida¹

¹Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Minas Gerais, Brasil.

²Posto de Perícia Integrado, 7º Departamento de Polícia Civil de Minas Gerais (PCMG), Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente*: Brayan Jonas Mano Sousa. Orcid: 0000-0002-8907-8407

Endereço: Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, MG, cep: 35501-296. E-mail: brayanmano@live.com

Recebido: 24/8/20; Aceito: 12/11/20

CITAR: MANO-SOUSA, B.J.; LIMA, P.L.; CHEQUER, F.M.D.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. Os derivados da *Cannabis sativa* têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 83-96, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.3-9>

Resumo

A pandemia causada pela doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19) levou a uma grave crise sanitária global. Assim, tem-se levantado a hipótese de que o uso de derivados da *Cannabis sativa* L. possuem potencial para atuar como complemento no tratamento da COVID-19. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi identificar as evidências científicas existentes, até o presente momento, sobre a eficácia do uso dos derivados da *C. sativa* no tratamento da COVID-19. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *CENTRAL*, Google Acadêmico, Lilacs, PubMed, Scielo, *Scopus* e *Web of Science*. Nessas buscas, foram usados, em combinação ou não, os descritores *Cannabis*, marijuana, maconha, *cannabidiol*, canabidiol, COVID-19 e Sars-CoV-2. Dos 62 artigos encontrados, existem apenas dois estudos originais, sendo um em modelagem molecular e outro em cultura celular tridimensional, que atenderam aos critérios de elegibilidade. Foi encontrado dois registros no *ClinicalTrial.gov*. Os extratos da *C. sativa* com elevado teor de canabidiol apresentaram propriedades anti-inflamatórias, capacidade para desregular a enzima conversora da angiotensina e serina protease transmembranar 2 e melhoramento das funções pulmonares inspiratórias. Assim, sugere-se que os derivados dessa planta poderiam ser uma opção terapêutica ser avaliada em novos estudos, como tratamento adjunto ou para evitar o agravamento dos sintomas da COVID-19, com base na literatura existente e em seu perfil relativo de segurança e tolerabilidade em seres humanos para certas condições médicas. Dessa forma, é necessário a realização de ensaios clínicos para que seja possível analisar a eficácia dos derivados da *C. sativa* no tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: Canabinóides, maconha medicinal, canabidiol, SARS-CoV-2.

Abstract

The pandemic caused by the new coronavirus disease 2019 (COVID-19) has led to a serious global health crisis. Thus, the hypothesis has been raised that use of *Cannabis sativa* L. derivatives has the potential to act as a complement in the treatment of COVID-19. In this context, the objective of this study was to identify the existing scientific evidence, to date, on the efficacy of using *C. sativa* derivatives in the treatment of COVID-19. The search for the articles was performed using the *CENTRAL*, *Google Scholar*, Lilacs, PubMed, Scielo, *Scopus* and *Web of Science* databases. In these searches, the descriptors *Cannabis*, marijuana, marijuana, *cannabidiol*, *cannabidiol*, COVID-19 and Sars-CoV-2 were used in combi-



nation or not. Of 62 articles found, there are only two original studies, one in molecular modelling and the other in three-dimensional cell culture, met the eligibility criteria. Two records were found on ClinicalTrials.gov Extracts of *C. sativa* with a high cannabidiol content showed anti-inflammatory properties, ability to deregulate the angiotensin-converting enzyme and transmembrane serine protease 2 and improved inspiratory lung functions. Thus, it is suggested that the derivatives of this plant could be a therapeutic option to be evaluated in new studies, as an adjunct treatment or to avoid worsening the symptoms of COVID-19, based on the existing literature and its relative safety and tolerability profile in humans for certain medical conditions. Thus, it is necessary to carry out clinical trials so that it is possible to analyse the efficacy of the *C. sativa* derivatives in the treatment of COVID-19.

Keywords: Cannabinoids, Medical Marijuana, Cannabidiol, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

As doenças sempre estiveram presentes na evolução humana e podem ser desencadeadas devido ao ambiente socioeconômico, ao organismo (como defeitos genéticos e biológicos) e, também, por microorganismos (COTTA *et al.*, 2013; MANO-SOUSA *et al.*, 2019). O mundo está passando por uma grave crise sanitária em razão da pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Até 23 de outubro de 2020, o número de infectados ultrapassou a marca de 41 milhões de casos com mais de 1 milhão de mortes, afetando 215 países (OMS, 2020). A COVID-19 pode se manifestar com uma variedade de sintomas, como gripe, febre, tosse, falta de ar, infecção do trato respiratório, pneumonia e fibrose com trombose em pequenos vasos pulmonares (ROSSI *et al.*, 2020). Também pode levar a síndrome respiratória aguda grave (SARS), caracterizada por inflamação pulmonar grave, falta de oxigenação e insuficiência pulmonar, além de provocar uma forte resposta inflamatória (CHANNAPPANAVAR, PERLMAN, 2017; HENRY, LIPPI, 2020; MOHAMMED *et al.*, 2020a).

As proteínas *spikes* do SARS-CoV-2 se ligam aos receptores da enzima conversora da angiotensina II (ECAII) no sistema respiratório, fundindo-se à membrana celular e liberando o seu RNA viral nas células hospedeiras. Conseqüentemente, as interações vírus-

célula produzem um conjunto de diferentes mediadores imunológicos contra o vírus. A replicação viral nas células hospedeiras está associada a atividade imunológica e a inflamação (CHU *et al.*, 2020; ROSSI *et al.*, 2020). O sistema imunológico tem diferentes mecanismos para cumprir a sua função e responder a uma variedade de moléculas de sinalização, incluindo lipídios específicos, hormônios e neurotransmissores, como os endocanabinoides (CABRAL, FERREIRA; JAMERSON, 2015).

Os efeitos biológicos dos canabinoides são mediados pela ativação dos receptores canabinoides acoplados à proteína G (CB). O sistema endocanabinoide inclui o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2), os canabinoides endógenos e as enzimas para seu metabolismo (ROSSI *et al.*, 2020). Os receptores endocanabinoides, CB1 e CB2, podem estar relacionados com os efeitos anti-inflamatórios encontrados nos canabinoides. O CB1 tem maior expressão no sistema nervoso central (SNC), enquanto o CB2 se expressa em maior quantidade nos tecidos periféricos, incluindo os pulmões. Assim, as células epiteliais das vias aéreas são capazes de responder aos efeitos dependentes e independentes dos receptores CB2 (SARAFIAN *et al.*, 2008). O CB2 pode ser expresso por algumas variedades de células imunes, como os linfócitos circulantes, monócitos e mastócitos teciduais e por tecidos linfoides (MARTÍN-FONTECHA *et al.*, 2018).



Os receptores CB1 e CB2 foram amplamente demonstrados como moduladores importantes do sistema imunológico, potencialmente induzindo a imunossupressão (HERNÁNDEZ-CERVANTES *et al.*, 2017). Assim, é concebível que, também na COVID-19, a ativação do sistema endocanabinoide possa desempenhar um papel na influência do desenvolvimento e da gravidade da doença (ROSSI *et al.*, 2020). Observa-se também que os canabinoides foram eficazes na supressão das funções imunológicas e inflamatórias (COSTINIUK; JENABIAN, 2020; RIZZO *et al.*, 2020; ROSSI *et al.*, 2020), e a sua potencial atividade anti-inflamatória na COVID-19 também foi sugerida (COSTINIUK; JENABIAN, 2020; ONAIVI; SHARMA, 2020; ROSSI *et al.*, 2020).

A *Cannabis sativa* L. pode ter sido uma das primeiras plantas não alimentícias cultivada pelo ser humano. Os primeiros registros de uso desta planta, como substratos para preparações medicinais, rituais religiosos ou ainda para fins recreativos são de mais de dois mil anos atrás, tendo sua origem associada à Ásia Central (CARLINI, 2006; FORTUNA *et al.*, 2017).

Os efeitos farmacológicos da planta estão associados a vários compostos, principalmente aos denominados canabinoides, os quais se destacam o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) (AGUIAR *et al.*, 2018). O CBD possui várias aplicações clínicas e tem eficácia comprovada para certas condições médicas, apresentando um perfil favorável de segurança e tolerabilidade (DEVINSKY *et al.*, 2018; LARSEN, SHAHINAS, 2020). Além disso, o CBD possui propriedades ansiolíticas e não produz euforia ou alterações sensoriais como o Δ^9 -THC, que também possui propriedades ansiogênicas (ZUARDI *et al.*, 1982).

Os canabinoides podem suprimir a ativação imune e a produção de citocinas inflamatórias (COSTINIUK, JENABIAN, 2019), sugerindo seu potencial para moderar a inflamação excessiva (COSTINIUK,

JENABIAN, 2020). O uso de canabinoides impediu a indução de monócitos pró-inflamatórios CD16⁺ e a produção de interferon- γ -10 (IP-10), sugerindo efeitos anti-inflamatórios (RIZZO *et al.*, 2018).

No entanto, Pastor *et al.* (2020) não encontraram justificativa científica para o uso da *C. sativa* em nenhum dos sintomas ou complicações causados pelo vírus SARS-CoV-2, nem mesmo para a sua prevenção.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi abordar as evidências científicas existentes até o presente momento sobre a eficácia do uso terapêutico dos derivados da *C. sativa* no tratamento da COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo qualitativo teve como pergunta norteadora: "O uso dos derivados da *C. sativa* apresenta eficácia no tratamento da COVID-19?". Para buscar a resposta, optou-se por desenvolver uma revisão narrativa da literatura.

Estratégia de busca

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Google Acadêmico, Lilacs, *PubMed*, Scielo, *Scopus* e *Web of Science*. A busca dos artigos foi realizada usando, em diversas combinações, as seguintes palavras-chave: *Cannabis*, *marijuana*, *maconha*, *cannabidiol*, *canabidiol*, COVID-19, SARS-CoV-2 e *Cannabis sativa*. A busca foi realizada no período de 29 de julho de 2020 a 05 de agosto de 2020.

Adicionalmente, foi realizada uma busca no banco de dados *ClinicalTrials.gov*. A busca dos estudos clínicos foi realizada usando, em diversas combinações, as seguintes palavras-chave: *Cannabis*, *marijuana*, *maconha*, *cannabidiol*, *canabidiol*, COVID-19, SARS-CoV-2, *Cannabis sativa*, *Epidiolex*, *Sativex*, *tetrahydrocannabinol* e *tetraidrocanabinol*. A busca foi realizada no dia 05 de agosto de 2020.

Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados pela leitura do título e resumo na base de dados. Após a seleção dos artigos pela estratégia de busca, todas as referências duplicadas foram excluídas.

Critérios de elegibilidade

Foram selecionados, de modo a responder aos questionamentos norteadores, os estudos que avaliaram o uso dos derivados da *C. sativa* no tratamento da COVID-19. Todos os artigos publicados nos idiomas espanhol, inglês e português foram considerados elegíveis. Todos os estudos selecionados encontravam-se disponíveis na íntegra, sem a necessidade de contato com os autores. Todos os artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, relatos de casos, séries de casos, comentários, notícias, resumos publicados em anais de congressos ou revistas científicas, bem como resultados de dissertações e teses foram excluídos. Como não houve estudos clínicos incluídos, o risco de viés não foi avaliado.

Coleta dos dados

Foi realizada a leitura na íntegra dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão e, durante essa fase, foi realizada a coleta de dados para responderem aos questionamentos norteadores. Os dados coletados foram autor, ano de publicação, localidade do estudo, composição dos extratos, objetivo do estudo, resultados encontrados e as limitações.

RESULTADOS

Após a realização da busca nas bases de dados, foi obtido um total de 64 registros. Sequencialmente, foi realizada a retirada dos artigos em duplicatas (n = 34), exclusão pela leitura do título e/ou resumo (n = 14) e exclusão após a leitura completa dos artigos (n = 14). Por fim, totalizou-se 2 artigos selecionados, conforme observa-se na Figura 1. As características individuais dos estudos incluídos nessa revisão foram descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor	País	Tipo de estudo	Composição	Objetivo do estudo	Resultado	Limitações dos estudos
Bank et al. (2020)	Índia	Estudo <i>in silico</i>	CBD	Avaliar a capacidade de acoplamento na proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2.	O CBD Apresentou potencial para se ligar a proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2.	A potencial interação medicamentosa e as contraindicações devem ser acompanhadas e podem variar de paciente para paciente. É uma análise <i>in silico</i> hipotética, a qual utiliza os dados encontrados bioinformaticamente, que podem ser confirmados clinicamente por extensos trabalhos de pesquisa e ensaios clínicos.
Wang et al. (2020)	Canadá	Estudo <i>in vitro</i>	Extratos de <i>Cannabis sativa</i> com elevado teor de CBD	Avaliar a capacidade para modular a expressão da ECAII e TMPSS2 em tecidos-alvo do SARS-CoV-2.	Foi observado que alguns extratos regularam negativamente os níveis de ECAII e TMPRSS2.	São estudos preliminares. Há a necessidade de uma validação adicional em uma análise de grande escala e a realização em um modelo animal.

CBD: Canabidiol; ECAII: enzima conversora de angiotensina 2; TMPRSS2: serina protease transmembranar 2; SARS-CoV-2: coronavírus 2 da Síndrome respiratória aguda grave.

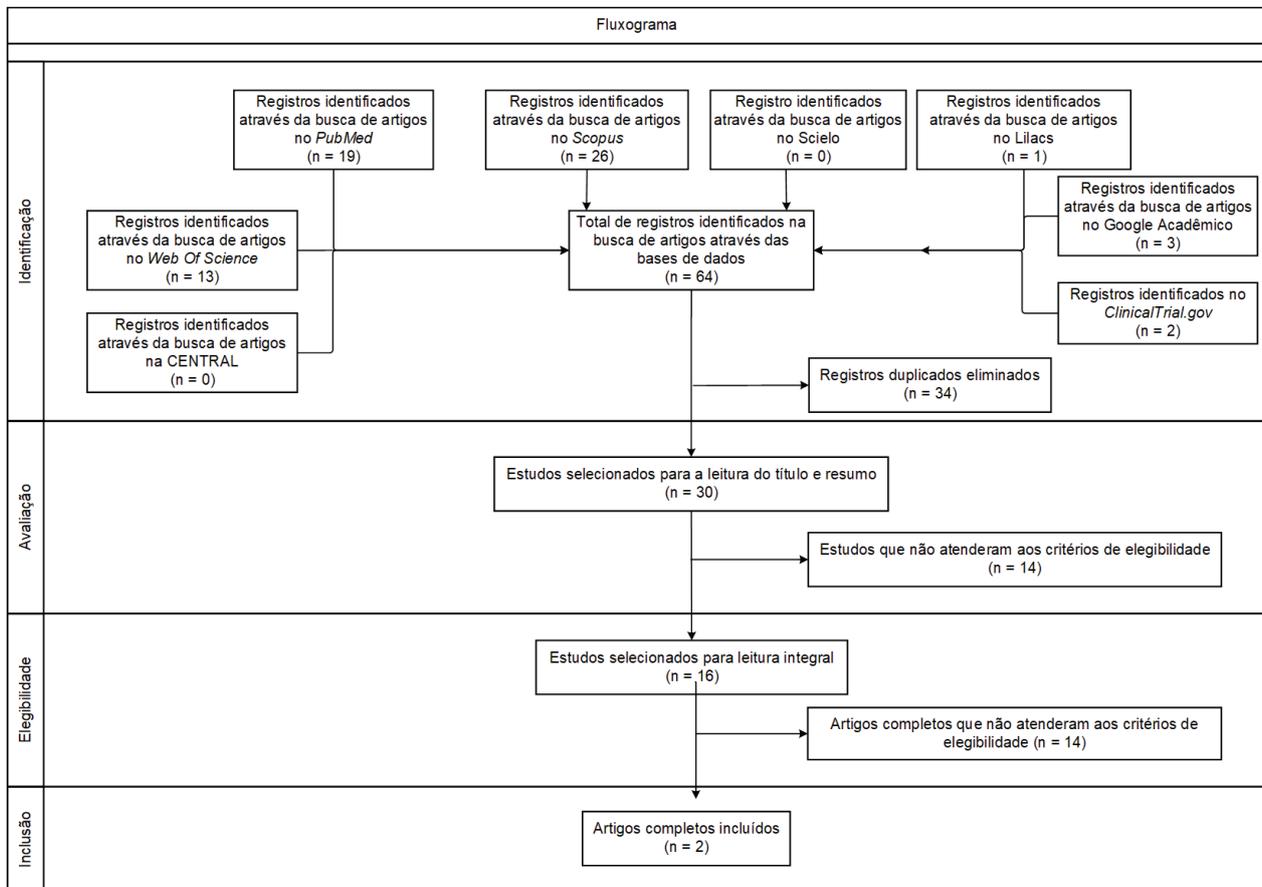


Figura 1. Fluxograma que resume o processo de triagem do estudo. CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Os dois artigos incluídos nessa revisão narrativa eram estudos em modelagem molecular e modelo de cultura celular tridimensional. Bank *et al.* (2020) observaram, bioinformaticamente, que o CBD pode se ligar na proteína *spike (S)* do novo coronavírus. Wang *et al.* (2020) realizaram um estudo, *in vitro*, para avaliar a capacidade dos extratos de *C. sativa* com alto teor de CBD em modular a expressão da ECAII nos tecidos-alvo do SARS-CoV-2. Nesse estudo, foi empregado um modelo de cultura celular 3D de tecidos humanos da mucosa oral, vias áreas e intestinais.

Nas buscas realizadas não foram encontrados estudos clínicos, preliminares ou concluídos, em humanos. A fim de avaliar a existência de estudos clínicos em humanos, foi realizada uma busca no banco de dados

ClinicalTrials.gov, sendo encontrado apenas dois registros. O primeiro registro (NCT03944447) é um estudo para avaliar o uso da *C. sativa* no tratamento de diversas enfermidades (cerca de 30 doenças, incluindo, agora, a COVID-19), e encontra-se em andamento desde 2018, com previsão de conclusão em 2025 (LAKIN, 2020). Enquanto o segundo registro (NCT04467918), é um estudo brasileiro para avaliar a eficácia e segurança do uso da *C. sativa* em pacientes com COVID-19 apresentando sintomas leves a moderados, com início previsto no dia 06 de agosto de 2020 (CRIPPA, 2020). Sexton *et al.* (2020) observaram que havia apenas dois registros para avaliação das propriedades anti-inflamatórias do CBD no *ClinicalTrials.gov*.



Discussão

O potencial do uso dos derivados da *C. sativa* para limitar a severidade e a progressão da COVID-19 foi revisado com base nas evidências científicas existentes até o presente momento. Observou-se que os compostos ativos dessa planta, em especial o CBD, se apresentaram como uma opção viável para ser avaliado no tratamento da COVID-19, devido a suas propriedades anti-inflamatórias, ansiolíticas e potencial para melhorar as funções pulmonares.

O CBD possui uma alta margem de segurança e é bem tolerado farmacologicamente, mesmo após tratamentos de até 1,5 g/dia durante duas semanas em animais e humanos (NICHOLS, KAPLAN, 2020), o que sugere sua viabilidade de uso terapêutico para avaliar o potencial em reduzir a inflamação e patologia pulmonar e a gravidade da doença induzida pelo SARS-CoV-2 (BYRAREDDY, MOHAN, 2020).

Propriedades anti-inflamatórias dos compostos ativos da *C. sativa* e a COVID-19

A ativação dos receptores CB2 podem suprimir a liberação de interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12 e os fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) inflamatórios (NICHOLS, KAPLAN, 2020). Recentemente, foi demonstrado que os agonistas dos receptores CB2 inibiram o TNF- α dos monócitos e macrófagos (COSTINIUK, JENABIAN, 2020; GERTSCH, 2016), e aumentaram a expressão da citocina anti-inflamatória, além de induzirem a diferenciação de células T regulatórias (Tregs) imunossupressoras funcionais (DHITAL *et al.*, 2017).

Rossi *et al.* (2020) sugeriram a hipótese de usar os receptores CB2 como alvos farmacológicos para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2. A estimulação seletiva do CB2 poderia reduzir a resposta inflamatória em pacientes positivos para COVID-19 e melhorar o prognóstico, além da possibilidade de controlar a cascata inflamatória em vários postos de controle, considerando a sua capacidade de reduzir a produção de um grande número de

citocinas, ao contrário da ação muito seletiva dos anticorpos monoclonais. Por outro lado, a estimulação dos receptores CB2 apresenta efeito imunossupressor, reduzindo a proliferação das células imunes (ROCKWELL *et al.*, 2008) e a produção de anticorpos (CARAYON *et al.*, 1998).

O uso de canabinoides impediu a indução de monócitos pró-inflamatórios CD16⁺ e a produção de proteína induzível por IP-10, sugerindo efeitos anti-inflamatórios (RIZZO *et al.*, 2018). Portanto, como o SARS-CoV-2 induz danos através da tempestade de citocinas pró-inflamatórias mediadas por macrófagos e outras células imunológicas, e com base no fato do CBD ter amplas propriedades anti-inflamatórias, ele poderia representar uma possível abordagem terapêutica anti-inflamatória contra a COVID-19 a ser avaliada em novos estudos (COSTINIUK, JENABIAN, 2020).

O Δ^9 -THC atua como um agonista parcial não seletivo, com maior afinidade que os endocannabinoides, nos receptores CB1 e CB2. O agonismo desses receptores nas células imunológicas reduz a produção e secreção de mediadores inflamatórios (SEXTON *et al.*, 2013). O CBD é capaz de atuar como um modulador alostérico negativo com afinidade muito baixa nos dois receptores canabinoides, além de apresentar capacidade imunossupressora por meio de diversos mecanismos (PERTWEE, 2008; SEXTON, 2020). O CBD, em modelos de lesões pulmonares em camundongos, diminuiu a inflamação e a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, incluindo a IL-6 (RIBEIRO *et al.*, 2012).

O CBD também está envolvido na modulação de processos inflamatórios por meio de um mecanismo dependente de CB2. O CBD foi capaz de induzir a ativação dos receptores CB2 indiretamente e reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Assim, o uso desse canabinoide poderia ser muito benéfico em conter a resposta inflamatória exacerbada em



pacientes com COVID-19 (ROSSI *et al.*, 2020).

O CBD e o Δ^9 -THC foram capazes de inibir processos inflamatórios e as citocinas T helper 1 (Th1) e/ou promover respostas anti-inflamatórias e imunes as citocinas T helper 2 (Th2) em estudos *in vitro* e *in vivo* (MAMBER *et al.*, 2020a; MAMBER *et al.*, 2020b; RIBEIRO *et al.*, 2012; YUAN *et al.*, 2002). Como a COVID-19 apresenta um perfil dominante de resposta imune e inflamatória Th1, foi sugerido que os canabinoides apresentam potencial para aliviar os sintomas e a gravidade da doença, podendo ajudar a diminuir a inflamação e restaurar o equilíbrio Th1/Th2 no sistema imunológico.

Yuan *et al.* (2002) demonstraram, em células T humanas, que o Δ^9 -THC altera os níveis do equilíbrio Th1/Th2, favorecendo as citocinas Th2. Ainda, foi observado a inibição da produção de IFN- γ (MAMBER *et al.*, 2020a; YUAN *et al.*, 2002). Recentemente, Dos-Santos-Pereira (2019) observaram, *in vitro*, o potencial anti-inflamatório do CBD contra as células microgлияis. Em estudos preliminares, em células epiteliais humanas das pequenas vias aéreas *in vitro*, o extrato do óleo de *C. sativa* (contendo CBD e Δ^9 -THC) foi capaz de desregular as citocinas Th2 e os genes anti-inflamatórios, como o gene da IL-4 e do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPARG) (MAMBER *et al.*, 2020a; MAMBER *et al.*, 2020b).

O equilíbrio da imunopatologia por imunomoduladores e a eliminação do agente viral em casos de pacientes com COVID-19 em estado grave poderia ser eficaz. Os medicamentos à base de canabinoides podem modular a migração de células imunes e a secreção de citocinas, representando uma opção terapêutica promissora para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos anti-inflamatórios em novos estudos. Assim, os canabinoides apresentaram potencial para ser uma alternativa para diminuir os danos associados a COVID-19, especialmente naqueles pacientes com resposta inflamatória

exagerada (TAHAMTAN *et al.*, 2020).

Joffre *et al.* (2020) demonstraram, em modelo murino, que o Δ^9 -THC tem propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias na inflamação aguda dependente do receptor do tipo Toll 4 (TLR4) que é mediada pelo receptor CB1. O Δ^9 -THC induziu potently a IL-10, enquanto reduziu citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e lesões de órgãos relacionados em camundongos endotoxêmicos através da ativação dos receptores CB1 (JOFFRE *et al.*, 2020). Em concordância, Klein e Cabral (2006) demonstraram que o CBD tem efeitos anti-inflamatórios, como demonstrado em um modelo animal de artrite induzida por colágeno, suprimindo as funções de linfócitos e macrófagos.

Melhoramento das funções pulmonares pelos compostos ativos da *C. sativa*

Khodadadi *et al.* (2020) demonstraram, em modelo animal, o potencial dos canabinoides no tratamento de vias respiratórias virais simuladas complexas, como as observadas na COVID-19. Estudos preliminares *in vivo* (dados não publicados), com macacos vervet caribenses, indicaram que o extrato do óleo de *C. sativa* melhorou as funções pulmonares inspiratórias (MAMBER *et al.*, 2020b).

Karmaus *et al.* (2013) mostrou que camundongos infectados com influenza A atenuada e tratados com Δ^9 -THC apresentaram supressão da porcentagem de células CD4⁺, enquanto que a porcentagem de células *natural killers* (NK) diminuiu, além de suprimir significativamente as células NK de IL-17. O Δ^9 -THC também atenuou a produção de interferon gama (IFN- γ). Assim, esses resultados sugeriram que o Δ^9 -THC suprimiu potently a função imune das células mieloides, sugerindo também reduzir as respostas imunológicas à síndrome respiratórias virais, como a influenza A e a COVID-19.

Mohammed *et al.* (2020b) demonstraram que o Δ^9 -THC causou alterações significativas na microbiota



dos pulmões e intestino de camundongos expostos à enterotoxina B estafilocócica (SEB). O Δ^9 -THC aumentou a abundância de espécies bacterianas benéficas e diminuiu a microbiota patogênica. Além disso, o tratamento com Δ^9 -THC causou um aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, dos quais o ácido propiônico inibiu a resposta inflamatória. Esse estudo demonstrou, pela primeira vez, que o Δ^9 -THC atenuou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) mediada por SEB e a toxicidade, alterando a microbiota nos pulmões e no intestino, e ainda promoveu vias antimicrobianas e anti-inflamatórias. Como alguns pacientes com COVID-19 desenvolvem SDRA e a tempestade de citocinas, pode ser que os canabinoides sejam uma opção viável a se avaliar para tratar esses sintomas em tais pacientes (MOHAMMED *et al.*, 2020b).

Recentemente, um estudo, usando modelo de ratos com SDRA induzida por SEB, demonstrou que o tratamento com Δ^9 -THC levou a uma sobrevivência de 100%, diminuição da tempestade de citocinas e da inflamação pulmonar. Este estudo também observou a semelhança entre a expressão gênica do fluido de lavagem broncoalveolar de pacientes humanos com a COVID-19, e a citocina e os genes apoptóticos com SDRA induzida por SEB. Esses dados sugeriram que o Δ^9 -THC poderia ser uma opção viável a ser avaliada no tratamento do SDRA e a tempestade de citocinas observada em pacientes com COVID-19 (MOHAMMED *et al.*, 2020a).

Propriedades cardiovasculares dos compostos ativos da *C. sativa* e a COVID-19

A ECAII, que pertence ao sistema renina angiotensina, foi identificada como a principal via de infecção do SARS-CoV-2 no corpo humano (FANG *et al.*, 2020). O sistema renina angiotensina regula a hemodinâmica do corpo e possui um papel muito importante na regulação da pressão arterial e foi relacionado à patogênese da hipertensão (MILLER, ARNOLD, 2019).

Foi observado que os fármacos anti-hipertensivos que inibem a ECAII levam ao aumento da sua expressão. Dessa forma, o uso dessa classe de fármacos tem sido questionado, já que pode resultar em um pior prognóstico da doença (FANG *et al.*, 2020).

O sistema endocanabinoide foi associado à modulação cardiovascular, incluindo a modulação da pressão arterial. Foi relatado que os efeitos hipotensivos dos canabinoides são mediados pela ativação do receptor CB1, que é expresso no músculo liso vascular e nas células endoteliais (PACHER *et al.*, 2018). Os mecanismos relacionados aos efeitos hipotensivos dos canabinoides são complexos, mas estudos em animais e humanos apontam para os efeitos de vasorrelaxamento induzidos pela ativação de CB1 e/ou para a modulação de agonistas vasoativos como a angiotensina II (STANLEY, O'SULLIVAN, 2014). Não apenas os compostos derivados das plantas foram associados a hipotensão, mas também o óleo de semente de cânhamo apresentou efeitos hipotensores, associados à inibição da ECAII (GIRGIH *et al.*, 2014).

Segundo Sainz-Cort e Heeroma (2020), não há estudos relacionando o sistema endocanabinoide aos receptores ECAII. No entanto, eles encontraram conexões entre o sistema endocanabinoide e o sistema renina angiotensina. Alguns estudos em modelos murinos mostraram que o CB1 e o receptor de angiotensina II tipo 1 formam heterômeros de receptor com interações funcionais, sugerindo que os estados hipertensivos estão relacionados à menor expressão de CB1 e níveis mais elevados de angiotensina II (HASPULA, CLARK, 2016; ROZENFELD *et al.*, 2011; SCHAICH *et al.*, 2016). Szykeres *et al.* (2012) avaliaram tecidos vasculares de ratos sob diferentes modulações do receptor CB1 e observaram que a ativação do receptor CB1 reduziu os efeitos vasoconstritores e hipertensivos induzidos pela angiotensina II.



Uma vez que os fármacos inibidores da ECAII e bloqueadores dos receptores da angiotensina II são utilizados para reduzir a hipertensão por bloqueio do receptor de angiotensina II tipo 1 e o receptor CB1 pode modulá-lo, os efeitos hipotensivos seguidos pela ativação do receptor CB1 podem ser induzidos por mecanismos semelhantes. Sabe-se também que os efeitos hipotensivos induzidos pelo receptor CB1 estão relacionados à angiotensina II (ERDÖS, 1976; SAINZ-CORT, HEEROMA, 2020). Portanto, é interessante avaliar se a hipotensão induzida pelo receptor CB1 está relacionada aos mesmos mecanismos dos fármacos inibidores da ECAII ou bloqueadores da angiotensina II. Se for esse caso, a ativação dos receptores CB1 pelos canabinoides pode modular a ECAII como outros fármacos anti-hipertensivos (SAINZ-CORT, HEEROMA, 2020).

Acredita-se que outros canabinoides que mostraram diferentes interações com o receptor CB1 também possam levar à modulação de ECAII (SAINZ-CORT, HEEROMA, 2020). Recentemente, um estudo demonstrou que os extratos de *C. sativa* com alto teor de CBD poderiam modular a expressão da ECAII em modelo de tecido humano 3D artificiais (WANG *et al.*, 2020). No entanto, os extratos usados no estudo possuíam perfis de canabinoides e terpenícos diferentes, resultando na regulação positiva ou negativa da expressão de ECAII. Como a composição total desses compostos foi desconhecida, não foi possível determinar qual a combinação de compostos ativos pode realmente diminuir ou aumentar a expressão de ECAII. De toda forma, esse estudo reforçou a ligação entre o sistema endocanabinoide e o sistema renina angiotensina e o efeito potencial do uso de compostos ativos da *C. sativa* na expressão do receptor ECAII (SAINZ-CORT, HEEROMA, 2020).

Uso dos canabinóides nos transtornos de ansiedade e a COVID-19

Os pacientes que se recuperam da COVID-19 podem

experimental vários estressores psicológicos e sociais que podem ser desencadeados por inflamação crônica residual e reações autoimunes, assim, o CBD também mostra-se promissor como uma terapia alternativa para o tratamento clínico e farmacológico dos transtornos de ansiedade (BYRAREDDY, MOHAN, 2020; NICHOLS, KAPLAN, 2020).

Possível atuação dos derivados da *C. sativa* na COVID-19

Os estudos *in silico* permitem prever a possibilidade de eficácia dos fármacos no tratamento de diversas enfermidades, como a COVID-19. Bank *et al.* (2020) observaram que o CBD, oseltamivir e a hidroxiclo-roquina apresentaram valor de afinidade de ligação entre as biomoléculas e a proteína S do SARS-CoV-2 de -14,454; -12,803; -12,882, respectivamente. Assim, sugere-se que o CBD poderia ser um potencial fármaco a ser avaliado no tratamento da doença, devido à possibilidade de ligação ao SARS-CoV-2. No entanto, faltam outros estudos para ter maiores subsídios para confirmar essa hipótese.

Wang *et al.* (2020) observaram, em estudo *in vitro*, que os extratos com elevado teor de CBD podem desregular a ECAII e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que são importantes vias de infecção do novo coronavírus. Os autores, sugerem que os produtos canábicos com elevado teor CBD poderiam ser uma estratégia preventiva, a ser avaliada, na infecção por COVID-19 para limitar a entrada de SARS-CoV-2 em hospedeiros suscetíveis, devido a capacidade de desregular tais receptores. Embora esse estudo avance na observação de que canabinoides poderiam servir como tratamento preventivo, existem evidências sugerindo que as atividades imunomoduladoras do CBD poderiam desempenhar um papel nos estágios posteriores da doença (ESPOSITO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

O sesquiterpenoide β -cariofileno encontrado nas plantas do gênero *Cannabis* são capazes de ativar o



receptor CB2 (GERTSCH *et al.*, 2008). A ativação do receptor CB2 está associada as vias intracelulares que atenuam as respostas imunes do organismo. Nesse sentido, os agonistas do receptor CB2 podem ser utilizados como agentes terapêuticos em doenças autoimunes pela supressão da produção de anticorpos por mecanismos das células T (CHUCHAWANKUL *et al.*, 2004), além de sugerir o potencial para reduzir a gravidade em casos graves de COVID-19 relacionado a resposta inflamatória exacerbada (TAHAMTAN *et al.*, 2020).

Os terpenos encontrados na *C. sativa* exibiram características potentes como agentes antivirais com a capacidade de minimizar a gravidade e o impacto do vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS), suprimindo a proteína TMPRSS2, responsável pela replicação do RNA e, assim, impedindo que o vírus penetre nas células (OMARE *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Apesar do potencial anti-inflamatório e uso de compostos ativos da *C. sativa* em infecções virais (ESPOSITO *et al.*, 2020; OMARE *et al.*, 2020), outros autores sugerem precaução no seu uso, a seguir: Brown (2020) sugere que o CBD pode apresentar efeito prejudicial e que os farmacêuticos devem avaliar o uso de medicamentos baseado em evidências. As evidências farmacológicas e clínicas atuais também sugerem que o CBD e o Δ^9 -THC poderiam diminuir a capacidade de combater infecções devido aos seus potenciais usos clínicos como anti-inflamatório (BROWN, WINTERSTEIN, 2019; GW PHARMACEUTICALS, 2018).

Limitações e perspectivas

A limitação dessa revisão vem da ausência de estudos clínicos realizados em seres humanos, que avaliem a eficácia do uso dos derivados da *C. sativa* no tratamento da COVID-19. Apesar da importância dos estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* na avaliação da eficácia e segurança, eles não constituem uma

evidência científica suficiente para comprovar a eficácia e segurança de fármacos para uso humano. Além disso, os tipos de estudos obtidos não permitem avaliar o risco de viés através de ferramentas de avaliação da qualidade validadas.

Segundo Omare *et al.* (2020), a *C. sativa* tem sido identificada como uma possível liderança na descoberta da cura para o tratamento da Covid-19, devido a sua alta potência como agente antiviral, embora mais estudos científicos e ensaios clínicos são necessários".

Portanto, são necessários a realização de novos estudos (*in vitro*, pré-clínicos e clínicos) para determinar quais canabinoides ou a mistura deles, e em quais concentrações, poderiam ser eficazes no tratamento da COVID-19. O método de administração de medicamentos também deverá ser considerado, pois a inalação, por meio do ato de fumar, é contraindicada para pacientes com síndromes respiratórias, como a COVID-19. Enquanto a administração oral, a depender do estado do paciente, poderá ser inviável (MAMBER *et al.*, 2020a).

CONCLUSÃO

Os farmacêuticos devem indicar e incentivar o tratamento farmacológico baseado em evidências. O incentivo à saúde também deve seguir as orientações federais e estaduais, e promover essas práticas com os pacientes, evitando a automedicação.

Os extratos da *C. sativa* com elevado teor de canabidiol apresentaram propriedades anti-inflamatórias, capacidade para desregular a ECAII e serina protease transmembranar 2, e melhoramento das funções pulmonares inspiratórias. Assim, sugere-se que os derivados dessa planta poderiam ser uma opção terapêutica a ser avaliada em novos estudos, como tratamento da COVID-19. Embora não haja estudos clínicos, essa revisão demonstra que, coletivamente, há evidências científicas que apoiam a investigação dos canabinoides como uma opção



plausível a ser adicionada como adjuvante ou mesmo como tratamento na inflamação pulmonar induzida por SARS-CoV-2. Entretanto, estudos clínicos randomizados controlados são necessários para validar essa estratégia terapêutica na COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei e à Polícia Civil de Minas Gerais pela infraestrutura, incentivo e colaboração. Esse estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, W.J.R.; PEDROSA, A.M.; MANO-SOUSA, B.J.; ALVES, B.C.; STEIN, V.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. Extração, perfil cromatográfico e rendimento de canabinoides obtidos por Cannabis spp. (maconha) cultivada in vitro. In: SOUSA, B.J. M.; ALVES, B.C.; ALMEIDA, J.M.D. (Eds.). Plantas Medicinais: Os avanços das pesquisas no século XXI. 1. ed. Divinópolis: Gulliver Editora, 2018. p. 63–75.
- BANK, S.; Basak, N.; Girish, G.V. Kumar, S.; Maiti, S. In-silico analysis of potential interaction of drugs and the SARS-CoV-2 spike protein. Research Square, 2020. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-30401/v1>. Acesso em: 23 out. 2020.
- BROWN, J.D. Cannabidiol as prophylaxis for SARS-CoV-2 and COVID-19? Unfounded claims versus potential risks of medications during the pandemic. RSAP, 2020.
- BROWN, J.D.; WINTERSTEIN, A.G. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. J. Clin. Med., v. 8, n. 7, p. 989, 2019.
- BYRAREDDY, S.N.; MOHAN, M. SARS-CoV2 induced respiratory distress: Can cannabinoids be added to anti-viral therapies to reduce lung inflammation? Brain Behav. Immun., v. 87, p. 120–121, 2020.
- CABRAL, G.A.; FERREIRA, G.A.; JAMERSON, M.J. Endocannabinoids and the immune system in health and disease. Endocannabinoids, v. 231, p. 185–211, 2015.
- CARAYON, P.; MARCHAND, J.; DUSSOSSOY, D.; DEROCQ, J.M.; JBILO, O.; BORD, A.; BOUABOULA, M.; GALIÈGUE, S.; MONDIÈRE, P.; PÉNARIER, G.; LE FUR, G.; DEFRANCE, T.; CASELLAS, P. Modulation and functional involvement of CB2 peripheral cannabinoid receptors during B-cell differentiation. Blood, v. 92, n. 10, p. 3605–3615, 1998.
- CARLINI, E.A. A história da maconha no Brasil. J. Bras. Psiquiatr., v. 55, n. 4, p. 314–317, 2006.
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin. Immunopathol., v. 39, n. 5, p. 529–539, 2017.
- CHU, H.; Chan, J.F.-W.; Wang, Y.; Yuen, T.T.T.; Chai, Y.; Hou, Y.; Yang, H.S.; Yang, D.; Hu, B.; Huang, X.; Zhang, X.; Cai, J.-P.; Zhou, J.; Yan, S.; Kok, K.-H.; To, K.K.-W.; Chan, I.H.-Y.C.; Zhang, A.J.Z.; Sit, K.-Y.; Au, W.-K.; Yuen, K.-Y. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. Clin. Infect. Dis., v. 71, n. 6, p. 1400–1409, 2020.
- CHUCHAWANKUL, S.; SHIMA, M.; BUCKLEY, N.E.; HARTMANN, C.B.; MCCOY, K.L. Role of cannabinoid receptors in inhibiting macrophage costimulatory activity. Int. Immunopharmacol., v. 4, n. 2, p. 265–278, 2004.
- COSTINIUK, C.T.; JENABIAN, M.-A. Cannabinoids and inflammation. AIDS, v. 33, n. 15, p. 2273–2288, 2019.
- COSTINIUK, C.T.; JENABIAN, M.-A. Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment? Cytokine Growth Factor Rev., v. 53, p. 63–65, 2020.
- COTTA, R.M.M.; MENDONÇA, E.T.; COSTA, G.D.; MACHADO, J.C.; SILVA, L.S.; SIQUEIRA, R.L.; LEÃO, R.T.; REIS, R.S. Prática Sanitária, processo saúde-doença-adoecimento e paradigmas de saúde. In: Políticas de Saúde: Desenhos, modelos e paradigmas. Viçosa: UFV, 2013. p. 15–42.
- CRIPPA, J.A.S. Cannabidiol for COVID-19 patients with mild to moderate symptoms. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04467918?cond=Covid19&intr=Cannabis+OR+Cannabis+Oil+OR+Marijuana+OR+Cannabidiol+OR+Cannabinoid+OR+Tetrahydrocannabinol&draw=2&rank=1>. Acesso em: 6 ago. 2020.
- DEVINSKY, O.; PATEL, A.D.; CROSS, J.H.; VILLANUEVA, V.; WIRRELL, E.C.; PRIVITERA, M.; GREENWOOD, S.M.; ROBERTS, C.; CHECKETTS, D.; VANLANDINGHAM, K.E.; ZUBERI, S.M. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. NEJM, v. 378, n. 20, p.



1888–1897, 2018.

DHITAL, S.; STOKES, J.V.; PARK, N.; SEO, K.S.; KAPLAN, B.L.F. Cannabidiol (CBD) induces functional Tregs in response to low-level T cell activation. *Cell. Immunol.*, v. 312, p. 25–34, 2017.

DOS-SANTOS-PEREIRA, M.; Guimarães, F.S.; Del-Bel, E.; Raisman-Vozari, R.; Michel, P.P. Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF- κ B-dependent signaling and glucose consumption. *Glia*, v. 68, n. 3, p. 561–573, 2019.

ERDÖS, E.G. Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Am. J. Med.*, v. 60, n. 6, p. 749–759, 1976.

ESPOSITO, G.; PESCE, M.; SEGUILLA, L. SANSEVERINO, W.; LU, J.; CORPETTI, C.; SARNELLI, G. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br. J. Pharmacol.*, p. bph.15157, 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp. Med.*, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.

FORTUNA, N.S.; TIYO, R.; FREITAS, G. Cannabis sativa: uma alternativa terapêutica para saúde. *Rev. UNINGÁ Review*, v. 29, n. 3, p. 144–148, 2017.

GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I.; CHEN, J.Z.; XIE, X.Q.; ALTMANN, K. H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *PNAS*, v. 105, n. 26, p. 9099–9104, 2008.

GERTSCH, J. Editorial: Lung macrophages high on cannabinoids: jamming PAMs and taming TAMs? *J. Leukoc. Biol.*, v. 99, n. 4, p. 518–520, 2016.

Girgih, A.T.; Alashi, A.; He, R.; Malomo, S.; Aluko, R.E. Preventive and treatment effects of a hemp seed (*Cannabis sativa* L.) meal protein hydrolysate against high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Nutr.*, v. 53, n. 5, p. 1237–1246, 2014.

GW PHARMACEUTICALS. Epidiolex (Cannabidiol) prescribing information. Disponível em: <https://www.epidiolex.com/sites/%0Adefault/files/EPIDIOLEX_Full_Prescribing_Information.pdf>

HASPULA, D.; CLARK, M.A. Heterologous regulation of the cannabinoid type 1 receptor by angiotensin II in astrocytes of spontaneously hypertensive rats. *J. Neurochem.*, v. 139, n. 4, p. 523–536, 2016.

HENRY, B.M.; LIPPI, G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress

syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J. Crit. Care*, v. 58, p. 27–28, 2020.

HERNÁNDEZ-CERVANTES, R.; Méndez-Díaz, M.; Prospéro-García, Ó.; Morales-Montor, J. Immunoregulatory Role of Cannabinoids during Infectious Disease. *Neuroimmunomodulation*, v. 24, n. 4–5, p. 183–199, 2017.

HILL, K.P. Cannabinoids and the Coronavirus. *Cannabis Cannabinoid Res.*, v. 5, n. 2, p. 118–120, 2020.

JOFFRE, J.; Yeh, C.-C.; Wong, E. Thete, M.; Xu, F.; Zlatanova, I.; Lloyd, E.; Kobzik, L.; Legrand, M.; Hellman, J. Activation of CB 1 R Promotes Lipopolysaccharide-Induced IL-10 Secretion by Monocytic Myeloid-Derived Suppressive Cells and Reduces Acute Inflammation and Organ Injury. *The Journal of Immunology*, v. 204, n. 12, p. 3339–3350, 2020.

KARMAUS, P.W.F.; Chen, W.; Crawford, R.; Kaplan, B.L.F.; Kaminski, N.E. Δ 9-Tetrahydrocannabinol Impairs the Inflammatory Response to Influenza Infection: Role of Antigen-Presenting Cells and the Cannabinoid Receptors 1 and 2. *Toxicological Sciences*, v. 131, n. 2, p. 419–433, fev. 2013.

KHODADADI, H.; SALLES, É.L.; JARRAHI, A.; CHIBANE, F.; COSTIGLIOLA, V.; YU, J.C.; VAIBHAV, K.; HESS, D.C.; DHANDAPANI, K.M.; BABAN, B. Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res.*, v. 5, n. 3, p. 197–201, 2020.

KLEIN, T.W.; CABRAL, G.A. Cannabinoid-Induced Immune Suppression and Modulation of Antigen-Presenting Cells. *J. Neuroimmune Pharm.*, v. 1, n. 1, p. 50–64, 2006.

LAKIN, R.O. Outcomes Mandate National Integration With Cannabis as Medicine. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944447?cond=Covid19&intr=Sativex&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 6 ago. 2020.

LARSEN, C.; SHAHINAS, J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J. Clin. Med. Res.*, v. 12, n. 3, p. 129–141, 2020.

MAMBER, S.W.; KRAKOWKA, S.; OSBORN, J.; SABERSKI, L.; RHODES, R.G.; DAHLBERG, A.E.; POND-TOR, S.; FITZGERALD, K.; WRIGHT, N.; BESEME, S.; MCMICHAEL, J. Can Unconventional Immunomodulatory Agents Help Alleviate COVID-19 Symptoms and Severity? *mSphere*, v. 5, n. 3, 2020a.

MAMBER, S.W.; GUREL, V.; LINS, J.; FERRI, F.; BESEME, S.;



- MCMICHAEL, J. Effects of cannabis oil extract on immune response gene expression in human small airway epithelial cells (HSAEpC): implications for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J.Cannabis Res.*, v. 2, n. 1, p. 5, 2020b.
- MANO-SOUSA, B.J.; GOMES, L.M.S.; BUSATTI, H.G.N.O. Doenças parasitárias como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. *Rev. Med. Minas Gerais*, v. 29, p. e-2040, 2019.
- MARTÍN-FONTECHA, M.; MARTÍN-CRUZ, L.; VEEN, W. V.; AKDIS, M.; ORTEGA-GUTIÉRREZ, S.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, M.L.; AKDIS, C.A.; PALOMARES, O. A Fluorescent Probe to Unravel Functional Features of Cannabinoid Receptor CB 1 in Human Blood and Tonsil Immune System Cells. *Bioconjugate Chem.*, v. 29, n. 2, p. 382–389, 2018.
- MILLER, A.J.; ARNOLD, A.C. The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin. Auton. Res.*, v. 29, n. 2, p. 231–243, 2019.
- MOHAMMED, A.; Alghetaa, H.F.K.; Miranda, K.; Wilson, K.; Singh, N.P.; Cai, G.; Putluri, N.; Nagarkatti, P.; Nagarkatti, M. $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol Prevents Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome through the Induction of Apoptosis in Immune Cells, Leading to Cytokine Storm Suppression. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 21, n. 17, 2020a.
- MOHAMMED, A.; Alghetaa, H.K.; Zhou, J.; Chatterjee, S.; Nagarkatti, P.; Nagarkatti, Mitzi. Protective effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol against enterotoxin-induced acute respiratory distress syndrome are mediated by modulation of microbiota. *British Journal of Pharmacology*, p. 1-18, 2020b.
- NICHOLS, J.M.; KAPLAN, B.L.F. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.*, v. 5, n. 1, p. 12–31, 2020.
- OMARE, M.; KIBET, J.; CHERUTOI, J.; KENGARA, F. A review of the current trends on the use of Cannabis sativa for recreational, medicinal applications, and its toxicological health impacts. Authorea, 2020.
- ONAVI, E.S.; SHARMA, V. Cannabis for COVID-19: can cannabinoids quell the cytokine storm? *Future Sci. OA*, v. 6, n. 8, p. FSO625, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 26 jul. 2020.
- PACHER, P.; STEFFENS, S.; HASKÓ, G.; SCHINDLER, T.H.; KUNOS, G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat. Rev. Cardiol.*, v. 15, n. 3, p. 151–166, 2018.
- PASTOR, F.P.; FOLGAR, M.I.; CARVALHO, N.; CARVALHO, F.; HORCAJADAS, F.A. Cannabis terapéutico y COVID-19: entre el oportunismo y la infoxicación. *Adicciones*, v. 32, n. 3, p. 167, 2020.
- PERTWEE, R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.*, v. 153, n. 2, p. 199–215, 2008.
- RIBEIRO, A.; FERRAZ-DE-PAULA, V.; PINHEIRO, M.L.; VITORETTI, L.B.; MARIANO-SOUSA, D.P.; QUINTEIRO-FILHO, W.M.; AKAMINE, A.T.; ALMEIDA, V.I. QUEVEDO, J.; DAL-PIZZOL, F.; HALLAK, J.E.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; PALERMO-NETO, J. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A2A receptor. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 678, n. 1–3, p. 78–85, 2012.
- RIZZO, M.D.; CRAWFORD, R.B.; HENRIQUEZ, J.E.; ALDHAMEN, Y.A.; GULICK, P.; AMALFITANO, A.; KAMINSKI, N.E. HIV-infected cannabis users have lower circulating CD16⁺ monocytes and IFN- γ -inducible protein 10 levels compared with nonusing HIV patients. *Aids*, v. 32, n. 4, p. 419–429, 2018.
- RIZZO, M.D.; HENRIQUEZ, J.E.; BLEVINS, L.K.; BACH, A.; CRAWFORD, R.B.; KAMINSKI, N.E. Targeting Cannabinoid Receptor 2 on Peripheral Leukocytes to Attenuate Inflammatory Mechanisms Implicated in HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *J. Neuroimmune Pharm.*, 2020.
- ROCKWELL, C.E.; RAMAN, P.; KAPLAN, B.L.F.; KAMINSKI, N.E. A COX-2 metabolite of the endogenous cannabinoid, 2-arachidonyl glycerol, mediates suppression of IL-2 secretion in activated Jurkat T cells. *Biochem. Pharmacol.*, v. 76, n. 3, p. 353–361, 2008.
- ROSSI, F.; TORTORA, C.; ARGENZIANO, M.; PAOLA, A.; PUNZO, F. Cannabinoid Receptor Type 2: A Possible Target in SARS-CoV-2 (CoV-19) Infection? *Inter. J. M. Sci.*, v. 21, n. 11, p. 3809, 2020.
- ROZENFELD, R.; GUPTA, A.; GAGNIDZE, K.; LIM, M.P.; GOMES, I.; LEE-RAMOS, D.; NIETO, N.; DEVI, L.A. AT1R-CB1R heteromerization reveals a new mechanism for the pathogenic properties of angiotensin II. *EMBO J.*, v. 30, n. 12, p. 2350–2363, 2011.
- SAINZ-CORT, A.; HEEROMA, J. H. The interaction between



the endocannabinoid system and the renin angiotensin system and its potential implication for COVID-19 infection. *J. Cannabis Res.*, v. 2, n. 1, p. 23, 2020.

SARAFIAN, T.; Montes, C.; Harui, A.; Beedanagari, S.R.; Kiertscher, S.; Stripecke, R.; Hossepian, D.; Kitchen, C.; Kern, R.; Belperio, J.; Roth, M.D. Clarifying CB2 receptor-dependent and independent effects of THC on human lung epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v. 231, n. 3, p. 282–290, 2008.

SCHAICH, C.L.; Grabenauer, M.; Thomas, B.F.; Shaltout, H.A.; Gallagher, P.E.; Howleat, A.C.; Diz, D.I. Medullary Endocannabinoids Contribute to the Differential Resting Baroreflex Sensitivity in Rats with Altered Brain Renin-Angiotensin System Expression. *Front. Physiol.*, v. 7, article 207, 2016.

SEXTON, M.; SILVESTRONI, A.; MÖLLER, T.; STELLA, N. Differential migratory properties of monocytes isolated from human subjects naïve and non-naïve to Cannabis. *Inflammopharmacology*, v. 21, n. 3, p. 253–259, 2013.

SEXTON, M. Cannabis in the Time of Coronavirus Disease 2019: The Yin and Yang of the Endocannabinoid System in Immunocompetence. *J. Altern. Complem. Med.*, v. 26, n. 6, p. 444–448, 2020.

STANLEY, C.; O'SULLIVAN, S.E. Vascular targets for cannabi-

noids: Animal and human studies. *Br. J. Pharmacol.*, v. 171, n. 6, p. 1361–1378, 2014.

SZEKERES, M.; Nádasy, G.L.; Turu, G.; Soltész-Katona, E.; Tóth, Z.E; Balla, A.; Catt, K.J.; Hunyady, L. Angiotensin II Induces Vascular Endocannabinoid Release, Which Attenuates Its Vasoconstrictor Effect via CB 1 Cannabinoid Receptors. *J. Biol. Chem.*, v. 287, n. 37, p. 31540–31550, 2012.

TAHAMTAN, A.; TAVAKOLI-YARAKI, M.; SALIMI, V. Opioids/cannabinoids as a potential therapeutic approach in COVID-19 patients. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2020.

WANG, B.; KOVALCHUK, A.; LI, D.; ILNYTSKYY, Y.; KOVALCHUK, I. In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD Cannabis Sativa Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues. Preprint (Not Peer Reviewed), v. 0, n. April, p. 1–12, 2020.

YUAN, M.; KIERTSCHER, S.M. CHENG, Q.; ZOUMALAN, R.; TASHKIN, D.P.; ROTH, M.D. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *J. Neuroimmunol.*, v. 133, n. 1–2, p. 124–131, 2002.

ZUARDI, A.W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I.G.. Action of Cannabidiol on the Anxiety and Other Effects Produced by THC in Normal Subjects. *Psychopharmacol.*, v. 76, n. 3, p. 245–250, 1982.