



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

GABRIELA BELO DE SOUSA

**APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE PRODUTOS DERIVADOS DE
Cannabis NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO
COVID-19**

Recife
2022

GABRIELA BELO DE SOUSA

**APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE PRODUTOS DERIVADOS DE
Cannabis NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO
COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sousa, Gabriela Belo de .

Aplicação terapêutica de produtos derivados de Cannabis no tratamento da
infecção causada pelo Covid-19 / Gabriela Belo de Sousa. - Recife, 2022.
35 : il., tab.

Orientador(a): Dijanah Cota Machado

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Covid-19. 2. Canabidiol . 3. THC . 4. Pandemia . 5. SARS-CoV-2. I.
Machado , Dijanah Cota. (Orientação). II. Título.

500 CDD (22.ed.)

APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE PRODUTOS DERIVADOS DE *Cannabis* NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Antonio Gomes de Castro Neto
Centro Universitário Maurício de Nassau

MSc. Jonas Sérgio de Oliveira Filho
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha orientadora, que se fez sempre muito presente e me ajudou em todos os processos. Sempre com muita atenção, parceria, competência e cuidado.

Sou muito grata por todos os professores que passaram por mim nesses 4 anos de curso e contribuíram de forma particular em cada aprendizado que obtive.

Gostaria de agradecer também a minha família, que desde o começo da minha faculdade me apoiou e me deu o suporte necessário por todas as fases que precisei passar para chegar até aqui. Principalmente, as minhas irmãs Marcela e Luciana, e aos meus pais.

Também gostaria de pontuar o apoio, motivação e carinho que sempre recebi dos meus amigos. Em especial a Luiza e Giulia.

SOUSA, Gabriela Belo de. **Aplicação terapêutica de produtos derivados de Cannabis no tratamento da infecção causada pelo COVID-19.** 2022. 35 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

Coronavírus é o nome dado a uma família de vírus que se assemelham e apresentam um dos maiores genomas entre os vírus de RNA, dentro dessa família há vários tipos de coronavírus, inclusive o SARS-CoV-2. Esse vírus foi responsável pela pandemia de Covid-19, impactando em um desequilíbrio socioeconômico mundial. A procura por meios de amenizar esses impactos são constantes, inclusive a busca por novos tratamentos e medicamentos. Estudos recentes exploram, para o tratamento das sequelas do Covid-19, terapêuticas alternativas como o uso de produtos derivados da *Cannabis*. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sumarizar os achados mais recentes acerca desse tema na forma de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio da busca de artigos publicados entre os anos de 2020 e 2022, nas bases de dados PubMed, Scielo, Science Direct e Google Acadêmico utilizando os descritores Covid-19; Canabidiol; THC; Pandemia e SARS-CoV-2, assim como seus respectivos correspondentes em inglês. Foram obtidos 37 artigos, dos quais 10 foram selecionados após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos analisados apresentam a eficácia dos canabinóides, principalmente o CBD e o Δ^9 -THC, como potenciais moléculas antivirais para o SARS-CoV-2. Adicionalmente, foi evidenciado que estas mesmas moléculas canabinóides bloqueiam o processo de tradução viral inibindo o SARS-CoV-2. Também são moléculas com ação anti-inflamatória e apresentam efeitos na expressão da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA 2), primeira porta de entrada do vírus no corpo humano. Os dados levantados por este trabalho corroboram então, que os canabinóides são interessantes e úteis tanto na profilaxia como no tratamento de pessoas que são expostas ao SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Covid-19. Canabidiol. THC. Pandemia. SARS-CoV-2.

SOUSA, Gabriela Belo de. **Aplicação terapêutica de produtos derivados de Cannabis no tratamento da infecção causada pelo COVID-19.** 2022. 35 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Coronavirus is the name given to a family of viruses that resemble and have one of the largest genomes among RNA viruses, within this family there are several types of coronavirus, including SARS-CoVs. This virus was responsible for the Covid-19 pandemic, impacting a global socioeconomic imbalance. The search for ways to mitigate these impacts is constant, including the search for new treatments and medicines. Recent studies explore, for the treatment of the sequelae of Covid-19, alternative therapies such as the use of products derived from *Cannabis*. Thus, the objective of this work was to summarize the most recent findings on this topic in the form of a narrative review of the literature, carried out by searching for articles published between 2020 and 2022, in PubMed, Scielo, Science Direct and Google Scholar databases using the descriptors Covid-19; Cannabidiol; THC; Pandemic and SARS-CoV-2, as well as their respective Portuguese counterparts. A total of 37 articles were obtained, of which 10 were selected after applying inclusion and exclusion criteria. The analyzed works present the effectiveness of cannabinoids, mainly CBD and Δ^9 -THC, as potential antiviral molecules for SARS-CoV-2. Additionally, it has been shown that these same cannabinoid molecules block the viral translation process by inhibiting SARS-CoV-2. They are also molecules with anti-inflammatory action and have effects on the expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE 2), the first gateway for the virus to enter the human body. The data collected by this work therefore corroborate that cannabinoids are interesting and useful both in prophylaxis and in the treatment of people who are exposed to SARS-CoV-2.

Keywords: Covid-19. Cannabidiol. THC. Pandemic. SARS-CoV-2.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotografia de uma folha da <i>Cannabis sativa</i>	14
Figura 2 – Estrutura química do THC.....	16
Figura 3 – Estrutura química do canabidiol (CBD).....	17
Figura 4 – Sistema endocanabinoide e suas atuações no organismo.....	18
Figura 5 – Transmissão entre neurônios pré simpáticos e pós simpáticos por sinalização de endocanabinóides.....	19
Figura 6 – Representação gráfica de ligandos de receptores. Sobre a ligação a um receptor.....	20
Figura 7 - Estrutura do SARS-CoV-2.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos baseados na modulação do sistema endocanabinóide...	21
Tabela 2 – Resultados dos artigos selecionados.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COVID-19	Doença do Coronavírus de 2019 (<i>Coronavirus Disease of 2019</i>)
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio (<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>)
MERS-CoV	Coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>)
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)
SARS-CoV	Coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>)
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (<i>ribonucleic acid</i>)
CBD	Canabidiol
THC	Tetrahidrocabinol (<i>tetrahydrocannabinol</i>)
Δ 9-THC	Delta-9-tetrahidrocanabinol
CBN	Canabinol
THCV	Tetrahidrocanabivarina (<i>tetrahydrocannabivarin</i>)
CB1	Canabinóide 1 (<i>cannabinoid 1</i>)
CB2	Canabinóide 2 (<i>cannabinoid 2</i>)
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina (<i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
DEA	Administração de Repressão as Drogas (<i>Drug Enforcement Administration</i>)
AIDS	Síndrome de imunodeficiência adquirida (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
SECB	Sistema endocanabinoide (<i>endocannabinoid system</i>)
UNODC	Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (<i>United Nations on Drugs and Crime</i>)
Sisnad	Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (<i>National System of Public Policy on Drugs</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 Origem e Botânica da <i>Cannabis</i>	13
2.2 THC.....	15
2.3 Canabidiol.....	16
2.4 Sistema Endocanabinóide e Farmacologia da <i>Cannabis</i>	17
2.5 Legislação para o uso de <i>Cannabis</i>	21
2.6 Covid-19 e <i>Cannabis</i>	22
3. OBJETIVOS.....	25
4. METODOLOGIA.....	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Coronavírus é o nome dado a uma família de vírus que se assemelham e apresentam um dos maiores genomas entre os vírus de RNA, variando de 27 a 32 kb. Dentro dessa família há vários tipos de coronavírus, inclusive os chamados SARS-CoVs. A principal porta de entrada desse vírus é a endocitose mediada por receptores em células hospedeiras. O SARS-CoV-2 é composto por uma única molécula de RNA positivo e apresenta aproximadamente 29 proteínas virais diferentes (UZUNIAN, 2020; MOSCICKI, 2022).

A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 provoca uma doença em humanos denominada Covid-19. Do ponto de vista imunológico, pacientes recuperados, teoricamente, produzem anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 (proteínas projetadas para agarrar e neutralizar um invasor) e níveis elevados de células T citotóxicas e células T auxiliares. A questão da duração da imunidade ainda é uma incógnita associada a relatos de reinfecções causadas pela variabilidade de respostas imunes (KOSSAKOVSKI, 2021).

As manifestações clínicas do Covid-19 alteram de acordo com a idade da pessoa infectada. Indivíduos com mais de 60 anos, que geralmente apresentam mais comorbidades como hipertensão, diabetes, infecções respiratórias, são mais propensos a desenvolverem a doença respiratória grave. Já em jovens e crianças é mais comum sintomas leves, como febre, dor de garganta, coriza e dor no corpo. Em mulheres grávidas não foi comprovado nenhum risco maior de contaminação, mas já foi registrada a transmissão transplacentária de SARS-CoV-2 de uma mãe infectada com o vírus (KHALSA et al., 2021).

Há estudos que mostram o uso do *Cannabis* no tratamento do Covid-19 (ISER et al., 2020 ; SLIVA et al., 2020; RAYMUNDO et al., 2020, POLETO et al., 2020, SCHUELTER-TREVISIO et al., 2020, BOBINSKI et al., 2020). Produtos derivados de *Cannabis*, como o canabidiol (CBD), podem amenizar vários efeitos associados ao Covid-19 na saúde mental, incluindo ansiedade e depressão. Adicionalmente, estudos apontam que o CBD pode auxiliar na diminuição da progressão da infecção promovida pelo coronavírus. Extratos de *Cannabis sativa* com alta concentração de CBD diminuem a expressão dos dois receptores-chave para SARS-CoV2 em vários modelos de epitélio humano. O canabidiol pode ser responsável por diversos efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios e assim reduzir a produção de citocinas responsáveis pela promoção da lesão pulmonar aguda (KHALSA et al., 2021).

O principal composto psicotrópico da *Cannabis* é delta-9- tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). O CB1 e CB2 são receptores localizados em muitas partes do corpo humano, as interações desses receptores com esses compostos causam efeitos farmacológicos. Pode apresentar efeitos adversos que afetam quase todos os sistemas corporais, como o neurológico (tontura, convulsões, coma), cardiovascular (taquicardia e hipertensão arterial). Já o canabidiol (CBD) tem como alvo vários receptores acoplados a proteína G (GPCRs) e canais iônicos, desencadeando respostas intracelulares. Exemplos desses receptores são os canabidioides e os receptores opioides (ALMEIDA; DEVI, 2020; ESPOSITO et al., 2020).

Diante deste cenário, este trabalho teve o propósito de realizar uma revisão narrativa da literatura acadêmica acerca das aplicações terapêuticas de compostos à base de *Cannabis* no tratamento dos sintomas provocados pela infecção de Covid-19.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ORIGEM E BOTÂNICA DA *CANNABIS*

Cannabis é uma planta nativa da Ásia Central, cultivada há pelo menos 4.000 a.C., sendo utilizada para obtenção de fibras (cânhamo), para fins medicinais e como droga psicoativa. Pertencente à família Cannabaceae, as subespécies mais significantes são a *Cannabis sativa* subespécie *sativa*, a *Cannabis sativa* subespécie *indica* e a *Cannabis sativa* subespécie *ruderalis*. Cada uma apresenta uma forma de crescimento, quantidade de princípio ativo e características morfológicas particulares. Devido ao clima temperado e tropical, a subespécie predominante no Brasil é a *Cannabis sativa sativa* (GURGEL et al., 2019; ESPINOSA, HELENICE, 2021).

A *Cannabis* é uma planta que apresenta mais de 700 variações acerca da composição química, compostas por terpenos e canabinóides. Os terpenos são responsáveis por atribuir à planta o cheiro e o sabor, exemplos deles são mirceno e limoneno. Já os canabinóides são compostos gordurosos e os mais relevantes, como o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que são utilizados em estudos medicinais. Seu efeito, velocidade e força no corpo depende da forma que forem administrados. Outros canabinóides encontrados na *Cannabis* são canabigerol, tetrahydrocannabivarina (THCA), canabinol (CBN) e ácido tetrahydrocannabinólico. Nosso corpo é capaz de produzir canabinóides, que são chamados de endocanabinóides, e também podem ser sintetizados, como por exemplo, a nabilona (medicamento canabinoide). Os endocanabinóides não se assemelham estruturalmente aos fitocanabinóides. Enquanto os fitocanabinóides possuem estruturas derivadas do fenantreno, os endocanabinóides são eicosanóides derivados do ácido aracdônico (GONTIJO et al., 2016; KLUMPERS; THACKER, 2019).

A França afirma que há evidências do uso da *Cannabis* como fibra no período Neolítico (período da Pré-História, entre 10.000 a.C e 4.000 a.C) e a planta pode ter sido disseminada pelos nômades da região antes da revolução agrícola. Primeiramente era usada como fonte de fibras, que hoje chamamos de cânhamo ou cânhamo industrial, que tem um baixo teor de substâncias psicoativas. Há também registro no século III a.C, em que a *Cannabis* era utilizada na medicina chinesa como analgésico, sedativo e antiespasmótico (PATRIOTA; SÁ; SATO, 2021).

No Brasil a legalização ainda não foi implementada, porém o seu uso para fins medicinais vem sendo abordada desde 2014. Existem vários casos de pacientes que

recorrem a justiça para obter uma autorização na importação de medicamentos que utilizam o princípio ativo da *Cannabis* para tratamentos de várias doenças, como por exemplo no tratamento da epilepsia, Síndrome de Touret e esclerose múltipla, ou até em casos mais simples como perda de apetite e insônia. Em 2015, a ANVISA retirou o canabidiol da lista de substâncias proibidas devido ao grande potencial medicinal que este derivado da *Cannabis* oferece. Em 2016, foi a vez do THC ter seu uso autorizado pela ANVISA para fins medicinais (LARANJEIRA; MARTINA, 2019).

O THC, por exemplo, se distribui pelo corpo por meio dos ambientes ricos em lipídeos, como o cérebro por exemplo, podendo ajudar em doenças neurológicas e é metabolizado pelo sistema citocromo P450 em 11-hidroxi-THC. Apresenta um efeito terapêutico e psicoativo, e se liga a várias partes do corpo humano por meio de receptores, mais especificamente os receptores canabinóides 1 e 2 (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Acerca da parte botânica, em relação à reprodução, plantas fêmea e macho se desenvolvem separadamente. Porém, em casos particulares, podemos encontrar essas plantas hermafroditas, com flores dos dois sexos em uma só planta. Elas podem ser replicadas através de sementes, e crescem em solos bem irrigados. As plantas fêmeas são as preferidas em relação às plantas machos por serem mais ricas nos compostos químicos, apresentando maior teor de canabinóides e terpenos. A *Cannabis sativa* (Figura 1) é caracterizada fenotipicamente como plantas altas com ramos espaçados e folhas finas e longas. Como a reprodução é extensa, a maioria dos cultivos são híbridos das espécies *sativa* e *indica* (KLUMPERS; THACKER, 2019).

Figura 1. Fotografia de uma folha da *Cannabis sativa*.



Fonte: <https://www.brasildefato.com.br/2022/01/17/estudos-indicam-que-compostos-da-cannabis-podem-ajudar-na-luta-contr-o-coronavirus>

2.2 THC

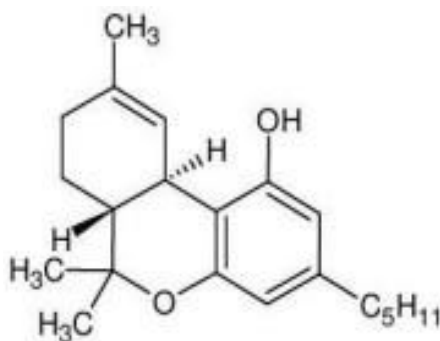
Dos diversos canabinóides que a *Cannabis sativa* apresenta, o Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC), representado na figura 2, é o principal componente psicoativo da planta. Esse componente foi identificado em 1964 por Gaoni e Mechoulam. O THC tem uma influência complexa e dose-dependente sobre o cérebro, aumentando o efluxo pré-simpático de dopamina no córtex pré-frontal medial (PERNONCI; OLIVEIRA, 2014).

O seu efeito psicoativo está associado diretamente com a ativação do receptor CB1 que inibe a síntese intracelular do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), através da proteína G. Essa ativação é responsável pelos seguintes efeitos: hipolocomoção, hipotermia e analgesia. Já o recetor CB2, desencadeia efeitos neuroprotetores, antiespasmóticos e anti-inflamatórios. Além disso, por ser altamente lipofílico acumula-se nos tecidos adiposos e no baço. Seu metabolismo ocorre no fígado, onde é convertido em 11-hidroxi-THC, sua forma psicoativa. Ele facilmente atravessa a barreira hematoencefálica e pode ser encontrado em altas quantidades no cérebro (SANTOS, 2018).

Desde 1839, a *Cannabis* já era utilizada no tratamento de doenças como o reumatismo e epilepsia, por oferecer propriedades anticonvulsivantes, analgésicas e antieméticas. Porém, a partir do final do século XIX, devido aos seus efeitos colaterais, o seu uso foi decrescendo um pouco. O THC foi considerado pela *Drug Enforcement Administration* (DEA), nos EUA, como uma droga de classe I, ou seja, substância sem utilidade terapêutica e com alto potencial psicoativo. Também apresenta um derivado sintético, dronabidiol, de classe III, que tem o uso terapêutico reconhecido e baixo potencial de dependência química, utilizado há anos na prática clínica no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e tratamentos de pacientes com câncer (SANTOS, 2018).

Pesquisas indicam que há uma relação entre a disponibilidade do THC e fatores como idade, peso, duração de inalação, histórico de saúde e fisiologia. Tal relação pode influenciar na farmacocinética dos canabinóides, dificultando assim a pesquisa e administração adequada desses compostos, sendo necessário sempre realizar uma dosagem terapêutica individual para cada paciente (LUCENA, 2021).

Figura 2. Estrutura química do THC.



Fonte: Retirado de MATOS et al. (2017).

2.3 CANABIDIOL

Extraído pela primeira vez da *Cannabis* em 1940, o canabidiol (CBD), representado na figura 3, é o segundo componente mais abundante da *Cannabis*, só perdendo para o THC. O CBD é altamente lipofílico, possui uma baixa disponibilidade oral, sem sinais de toxicidade, efeitos colaterais graves e interações medicamentosas. Ao contrário do THC, o CBD não é uma substância que pode causar dependência, sendo uma ótima alternativa para comercialização de medicamentos à base de *Cannabis* (MATOS et al., 2017; CUEVAS, 2021).

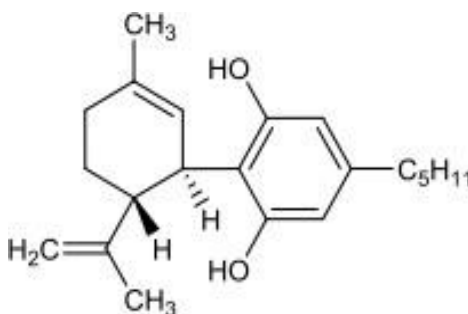
Nos EUA, uma grande potência econômica mundial, o CBD é altamente utilizado para tratamentos de Síndrome de Dravet, da espasticidade na esclerose múltipla e de epilepsia pediátricas resistente a anticonvulsivantes. Pode ser utilizado também em doenças neuropsiquiátricas, como em transtornos de humor e esquizofrenia. Sendo assim apresenta uma ampla gama de aplicações terapêuticas (CUEVAS, 2021).

Esse canabinóide não é um composto psicoativo, diferente do THC. Não afeta funções motoras e cognitivas. Apresenta pouco efeito nos receptores CB1 e CB2, neste último influencia como um agonista inverso com efeitos anti-inflamatórios. Atua também como uma molécula que reduz o efeito psicoativo do THC, como a ansiedade, fome e taquicardia. Estudos também apontam que o CBD tem propriedades farmacológicas curativas, interessantes no tratamento do câncer, inflamação e distúrbios neurodegenerativos (PAGANO et al., 2022).

Há uma grande dificuldade em definir a dosagem terapêutica ideal para cada

doença, porque os efeitos do CBD são bifásicos, ou seja, podem ter diversos efeitos dependendo da dose administrada. Sendo necessária a execução de estudos mais aprofundados e detalhados sobre esse componente (MATOS et al., 2017).

Figura 3. Estrutura química do canabidiol (CDB).



Fonte: Retirado de MATOS et al. (2017).

2.4 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E FARMACOLOGIA DA *CANNABIS*

Descoberto em 1990, o sistema endocanabinóide (SECB) é um sistema de sinalização que tem uma ação neuromoduladora, em que através de comunicações sinápticas entre neurônios realizam ações fisiológicas em diferentes regiões do corpo humano. Esse sistema é composto por receptores canabinóides, pelos endocanabinóides, enzimas envolvidas no seu metabolismo e pelo respectivo transportador membranar. Essa regulação através do SECB é responsável na manutenção da homeostase em mamíferos e também é responsável por processos patofisiológicos como memória, dor, inflamação, apetite, reprodução e sistema cardiovascular, representado na figura 4 (FONSECA et al., 2013).

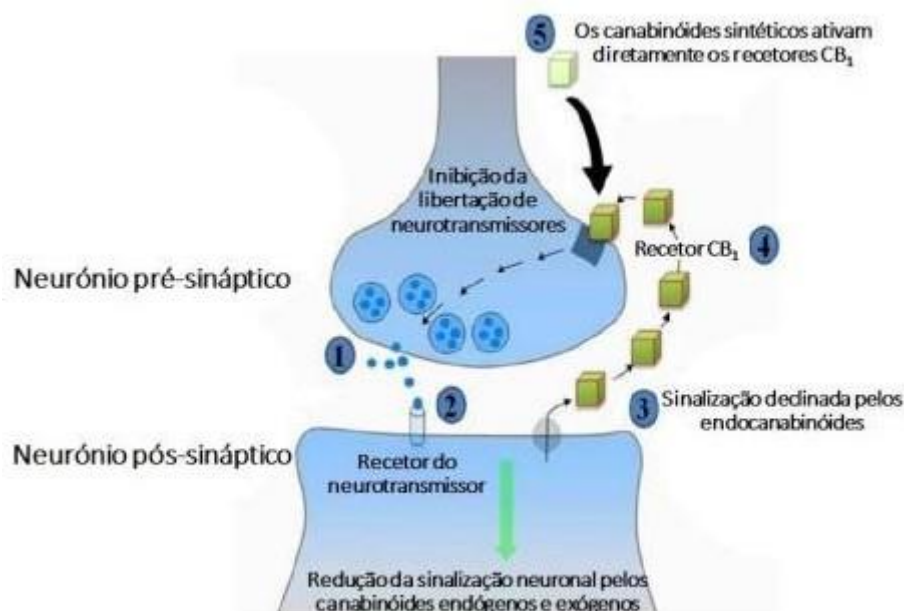
Figura 4. Sistema endocanabinóide e suas atuações no organismo.



Fonte: Retirado de FONSECA et al. (2013).

Os receptores canabinóides, os quais pertencem a uma família de receptores acoplados a proteína G, recebem sinais químicos e causam efeitos fisiológicos (Figura 5). O receptor canabinóide tipo 1 está presente, principalmente, no sistema nervoso central, ou seja, na medula espinhal e no cérebro. Após a descoberta e caracterização molecular desse receptor, foi descoberto o primeiro endocanabinóide (ligante endógeno capaz de ativar os receptores canabinóides), a anandamida. Esse nome vem da palavra sânscrita “ananda” que significa prazer, e da natureza do seu grupo químico amida. Quando os canabinóides derivados de plantas (fitocanabinóides) estão presentes no corpo, eles interagem com esses receptores e causam alguns efeitos na percepção do tempo, sono e apetite. Já o receptor canabinóide tipo 2 está quase sempre presente principalmente em células imunológicas, que regulam a dor e a inflamação (GONTIJO et al., 2016).

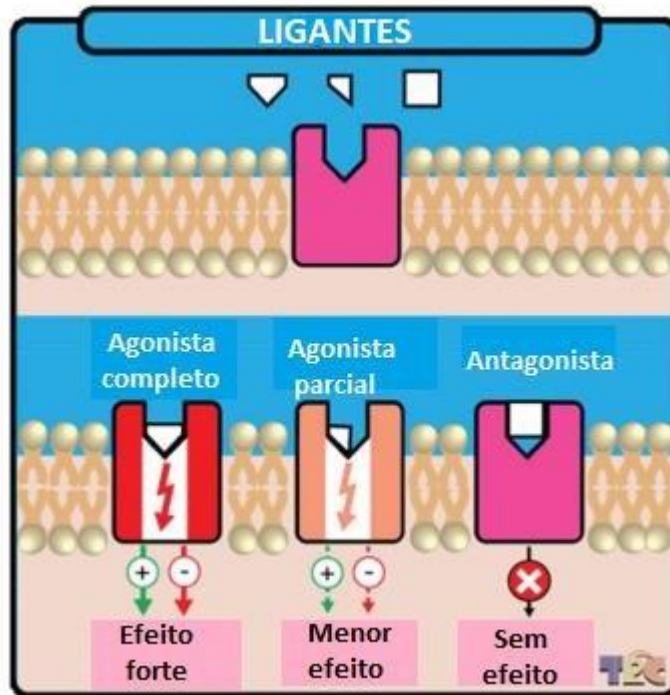
Figura 5. Transmissão entre neurônios pré-simpáticos e pós-simpáticos por sinalização de endocanabinóides.



Fonte: Retirado de SANTOS (2018).

O mecanismo de ação dos canabinóides no sistema endocanabinóide é classificado como retrógrado, porque os sinais viajam no fluxo contrário, ou seja, vão dos neurônios pós-sinápticos para neurônios pré-sinápticos. Alguns canabinóides atuam como agonistas e outros como antagonistas (Figura 6). O agonista é quando a molécula ativa o receptor desejado, podendo ser total ou parcialmente, já o antagonista bloqueia o efeito do agonista. E também pode ocorrer a ação do agonista inverso, em que causa um efeito oposto ao de um agonista (KLUMPERS; THACKER, 2019; KHALSA; MAGGIRWAR; BUNT, 2021).

Figura 6. Representação gráfica de ligantes de receptores. Sobre a ligação a um receptor, um agonista total ou agonista induzirá um efeito (canto inferior esquerdo). Um agonista parcial produz um efeito menor em comparação com um agonista (completo) (meio inferior). Um antagonista se liga ao receptor, mas não tem efeito: bloqueia o receptor e pode impedir que outros ligantes se liguem ao receptor (canto inferior direito).



Fonte: Retirado de KLUMPERS; THACKER (2019).

Podemos estudar o mecanismo farmacológico da *Cannabis* por meio da farmacocinética e da farmacodinâmica. A farmacocinética é dividida em fases, são elas: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. E cada fitocanabinóide passa por esse processo quando entra em contato com o organismo (KLUMPERS, THACKER, 2019).

O THC é absorvido quase instantaneamente pelo corpo, a depender da via de administração, se for inalado leva minutos e se for pela via oral pode levar horas para ser absorvido pelo sistema gastrointestinal. É uma substância muito lipofílica, se distribui pelo tecidos adiposos do corpo e é liberada lentamente na corrente sanguínea para ser metabolizada. O metabolismo é quase sempre realizado pelo sistema enzimático do citocromo P 450 (CYP450) por hidroxilação e oxidação por meio da enzima CYP2C9 e outras enzimas também, porém em menor quantidade.

Quando a substância é administrada por via oral, passa pela absorção gastrointestinal e em seguida pelo metabolismo hepático (metabolismo de primeira passagem). No fígado, as moléculas do THC são metabolizadas, por meio do sistema

citocromo P450, em 11-hidroxi- Δ -9-THC e 8-hidroxi- Δ -9-THC, os quais são metabólitos ativos. A segunda fase desse metabolismo tem como produto final o 11-nor-9-carboxi- Δ -9-THCacil-glicuronídeo, principal metabólito encontrado na urina e fezes. O THC não metabolizado por ser altamente lipossolúvel passa por reabsorção tubular sendo excretado nas fezes junto com parte do 11-hidroxi- Δ -9-THC (MAYER et al., 2014).

Quando é inalado, o THC é rapidamente absorvido devido à extensa vascularização pulmonar, apresentando um efeito mais imediato, sendo posteriormente metabolizado pelo fígado. O efeito de longa duração ocorre devido o principal metabólito hepático, o 11-hidroxi- Δ -9-THC, ser um metabólito ativo (KLUMPERS; THACKER, 2019).

Os canabinóides tem uma farmacodinâmica variada, podendo ocorrer por meio de interações com proteínas transportadoras, canais iônicos, reações químicas e ligação a receptores. Assim a *Canabis* pode produzir vários efeitos farmacológicos, e muitos desses efeitos são utilizados no tratamento de diversas doenças (KLUMPERS; THACKER, 2019).

Com o envolvimento do sistema endocanabinóide em processos fisiológicos e patológicos, tornou-se muito interessante para empresas farmacêuticas a investigação e desenvolvimento de novas moléculas baseadas em endocanabinóides que atuem em receptores desejados e assim aplicá-las no tratamentos de várias doenças. Na tabela 1 estão listados os medicamentos baseados nesse sistema.

Tabela 1. Medicamentos baseados na modulação do sistema endocanabinoide.

Nome comercial	Denominação Comum Internacional	Uso Terapêutico
1Marinol [®]	Dronabinol	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
1Cesamet [®]	Nabilona	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
Sativex [®]	THC e Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais
2Acomplia [®]	Rimonabant	Redução do apetite; Tratamento da obesidade

Fonte: retirado de FONSECA et al. (2013).

2.5 LEGISLAÇÃO PARA O USO DE *CANNABIS*

Ao longo da história, o uso da *Cannabis* envolveu aspectos farmacológicos, recreativos, religiosos e industriais. De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (*United Nations Office on Drugs and Crime – UNODC*), a *Cannabis* é considerada a droga ilícita mais consumida do mundo (UNODC, 2018). Porém o seu cultivo é legalizado em vários países do mundo para fins medicinais e industriais, desde que a planta cultivada tenha um teor psicoativo insignificante. A União Europeia, por exemplo, permite o plantio da *Cannabis* para fins medicinais desde que a espécie cultivada não apresente teor de THC superior a 0,2% (PATRIOTA; SÁ; SATO, 2021).

No Brasil, a Lei de Drogas nº 11.343/2006 instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD), cujo objetivo é a prevenção ao uso indevido e a repressão quanto à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas. Se um indivíduo for pego em flagrante com drogas, ele será levado à delegacia para ser investigado se era para uso pessoal ou destinava-se para tráfico, para posterior indiciamento e julgamento por autoridade judicial (RODRIGUES; ZUMSTEIN, 2018).

Dos diversos componentes da *Cannabis*, apenas duas foram aprovadas para importação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2016, o THC e o canabidiol. Liberando a importação para fins medicinais, porque o cultivo em solo brasileiro, segundo a Lei de Drogas, é proibido (RODRIGUES; ZUMSTEIN, 2018).

Assim, a ANVISA, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 327/2019, estabeleceu os requisitos, dentre outros, para a comercialização, a prescrição e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. Com o avanço de pesquisas clínicas e resultados satisfatórios, cada vez mais o uso da *Cannabis* será normalizado e evidenciado para a sociedade sobre os seus benefícios (ESPINOSA; HELENICE, 2021).

2.6 COVID-19 E *CANNABIS*

O uso de canabinóides está sendo muito estudado no tratamento da infecção provocada pelo SARS-CoV-2 que é responsável por uma das pandemias mais devastadoras de todos os tempos. Estudos diversos mostram que a *Cannabis* ajuda em doenças físicas e mentais, como a depressão, ansiedade e doenças neurológicas que estão associadas ao Covid-19 (ONAIVI; SHARMA, 2020).

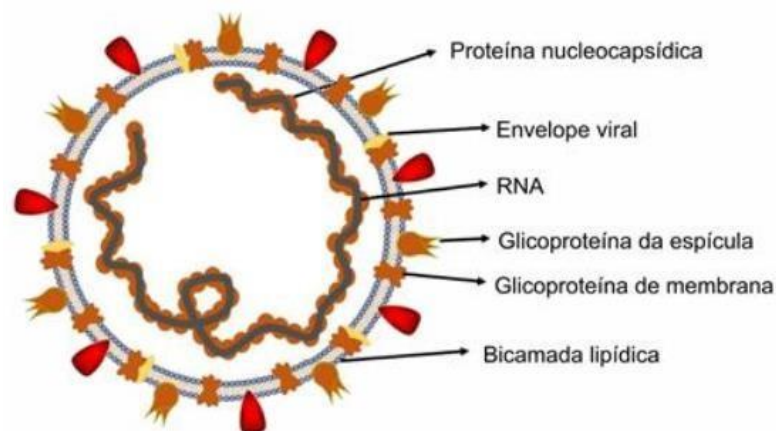
O coronavírus é um grupo diversificado de vírus que pode infectar humanos e animais causando infecções respiratórias leves ou graves. É responsável por uma grande

pandemia e que teve origem na província de Hunbei, na República Popular da China e depois se espalhou pelo mundo. No dia 30 de janeiro de 2020 a OMS alarmou uma emergência na saúde global, pela rápida manifestação do vírus pela China e diversos países (DIAS et al., 2020).

Esse vírus apresenta RNA de fita simples positivo e envelopado, sua morfologia é esférica com uma concha central e com projeções glicoproteicas parecida com uma coroa, assim foi nomeado de coronavírus, do latim corona significa coroa. Apresentam quatro subfamílias: alfa- e beta-coronavírus (se originam de mamíferos, principalmente morcegos); e gama- e delta-coronavírus (originados de porcos e aves). O SARS-CoV-2 (Figura 7) pertence a linhagem B do beta-coronavírus, que pode causar doenças graves e até mesmo fatais. Infectam células epiteliais pulmonares através de endocitose pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (SOUSA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta lipídeos e glicoproteínas no seu invólucro viral. A proteína S é responsável pela infectividade e virulência, pois ela direciona onde o vírus entrará nas células humanas. Além também de realizar a fusão do envelope viral com a membrana celular, ocorrendo assim a penetração do vírus à célula hospedeira. O receptor para essa célula hospedeira é a enzima ECA2, a qual é encontrada mais expressivamente no pulmão (SOUSA et al., 2020).

Figura 7. Estrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: retirado de SOUSA et al., 2020.

Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que são sintomáticos, apresentam sintomas em 4 a 7 dias após a exposição ao vírus, como por exemplo: congestão nasal, dor de garganta, dor de cabeça, febre, cansaço. A infecção pode ficar mais grave e evoluir em muitos casos para uma pneumonia, que ocorre na maioria das vezes na segunda ou terceira semana da infecção e causam consequências como diminuição da saturação do

oxigênio, elevação de marcadores inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa (HU et al., 2020; SINGHAL, 2020).

Em relação às manifestações clínicas, pacientes mais velhos (com mais de 60 anos) apresentam geralmente maior número de comorbidades, como diabetes, hipertensão, problemas circulatórios, são mais susceptíveis à infecção e apresentam sintomas mais graves. Em mulheres grávidas não foi comprovado um maior risco, porém já houve relatos de casos de transmissão transplacentária do vírus. Os sintomas mais comuns são tosse seca, cansaço e febre. Os mais incomuns são cefaleia, dor de garganta, hemoptise, náuseas (HU et al., 2020; SINGHAL, 2020).

Como mencionado anteriormente, o SARS-CoV-2 usa a enzima ECA2 como receptor de porta de entrada no organismo, assim consegue fundir as membranas do vírus com a membrana celular do hospedeiro, iniciando a invasão. São necessários agentes terapêuticos de baixo peso molecular que possam interferir nessa entrada, prevenindo infecções pelo coronavírus (BREEMEN et al., 2021).

Em estudo conduzido por Van Breemen et al. (2022) foi evidenciado que os ácidos canabinóides da maconha (*Cannabis sativa*) atuam como ligantes com afinidade molecular com a proteína spike do coronavírus. Os autores observaram que os ácidos canabidiólico e canabigenólico impedem a infecção de células epiteliais humanas por um pseudovírus que expressa a proteína spike SARS-CoV-2 impedindo a entrada do vírus na célula. Esses dois ácidos foram muito eficientes contra a variante alfa B.1.1.7 do SARS-CoV-2 e a variante beta B.1.351, sendo interessantes no tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Discutir os potenciais benefícios que o uso de produtos derivados de *Cannabis* podem promover no tratamento dos sintomas e sequelas provocados pela infecção do SARS-CoV-2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, Scielo, Science Direct e Google Acadêmico.
- Selecionar artigos com informações pertinentes ao tema de acordo com as regras de inclusão e exclusão.
- Extrair dados dos estudos selecionados com o objetivo de estruturar uma revisão narrativa sobre o uso dos produtos derivados de *Cannabis* no tratamento do Covid-19.

4 METODOLOGIA

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) consistiu em uma revisão de literatura por meio da análise de extensos materiais acadêmicos, obedecendo ao seguinte processo: 1) escolha do tema; 2) busca na literatura (amostragem); 3) critérios para a categorização do estudo (coleta de dados); 4) avaliação dos estudos incluídos nos resultados; 5) discussão do resultado; e 6) apresentação da revisão.

Foi realizada revisão bibliográfica por meio de buscas eletrônicas nas plataformas PubMed, SciELO, Science Direct e Google Acadêmico, por artigos científicos publicados entre 2020 e 2022, nos idiomas português e inglês.

Foram utilizados os seguintes descritores combinados, bem como seus correspondentes em inglês, nas bases de dados: Covid-19 (*Covid-19*); SARS-CoV-2 (*SARS-CoV-2*), Coronavírus (*Coronavirus*), *Cannabis sativa* (*Cannabis sativa*), Canabidiol (*cannabidiol*), tetrahydrocannabinol (tetrahydrocannabinol). Foram excluídos i) artigos que não obedeceram aos critérios mencionados acima; ii) artigos de revisão, monografias, dissertações e teses acadêmicas; e iii) artigos que apareceram repetidamente nas bases.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa de artigos nos bancos de dados PubMed, SciELO, Science Direct e Google Acadêmico – utilizando os descritores (com seus correspondentes em inglês) COVID-19 (*COVID-19*); Canabidiol (*Cannabidiol*); THC (*THC*); Pandemia (*Pandemic*); SARS-CoV-2 (*SARS-CoV-2*) – resultou em 37 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos, sumarizados na Tabela 2.

Os resultados obtidos por SALLES et al. (2020) mostraram que o CBD pode ser uma estratégia terapêutica no tratamento de doenças inflamatórias como Covid-19 e muitas outras condições patológicas. Observaram melhora da estrutura pulmonar, funcionando como um ótimo anti-inflamatório.

Adicionalmente, foi visto no estudo conduzido por WANG et al. (2020) que o alto teor de CBD, encontrado em extratos de *Cannabis sativa*, pode ser usado para regular negativamente a expressão de ECA2 em tecidos alvo de Covid-19, desta forma, indicando que a *Cannabis sativa* pode ser uma boa escolha na prevenção/tratamento do Covid-19 como terapia adjuvante.

O estudo computacional, por meio de *docking* molecular, realizado por NARKHEDE et al. (2020) visou avaliar a potencial atividade antiviral de compostos ativos naturais contra a protease principal do SARS-CoV-2, como por exemplo: glicirrizina, réina, triptantrina e o β -cariofileno. Este último é abundantemente encontrado na *Cannabis sativa* e possui reconhecida ação antiviral. Tais achados evidenciam possíveis novos remédios fitoterápicos selecionados para o tratamento do coronavírus futuramente.

RAJ et al. (2020) avaliaram por meio de testes *in vitro* e *in silico* a atividade antiviral de canabinóides contra o coronavírus humano SARS-CoV-2. Observou-se que as moléculas canabinóides apresentaram atividade antiviral mais potente contra SARS-CoV-2 em comparação com os medicamentos lopinavir, cloroquina e remdesivir. Assim, o estudo evidencia que o canabidiol e o THC podem ser moléculas promissoras no tratamento do Covid-19.

No estudo realizado por CORPETTI et al. (2021), o CBD foi capaz de reduzir a expressão de todos marcadores anti-inflamatórios, como por exemplo o ECA2, uma proteína que facilita a entrada do SARS-CoV-2 nas células do corpo humano. Sendo assim, uma interessante alternativa no tratamento contra a hiperinflamação provocada pela infecção de SARS-CoV-19.

Tabela 2. Resultados dos artigos selecionados.

Título	Autoria e ano	Objetivo	Resultados
Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome	SALLES et al., 2020	Avaliar potencial do canabidiol (CBD) no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).	Observou-se que o CBD melhora a estrutura pulmonar e exerce um potente efeito anti-inflamatório após a SDRA experimental.
In search of preventive strategies: novel high-CBD <i>Cannabis sativa</i> extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues	WANG et al., 2020	Identificar extratos de <i>Cannabis sativa</i> que diminuem os níveis da proteína ECA2.	Observou-se que os efeitos dos extratos na expressão de ECA2 podem não ser necessariamente atribuídos ao CBD. Nem todos os extratos foram igualmente eficazes. Alguns produziram efeitos moleculares indesejados nos níveis da expressão gênica da proteína ECA2.
Recognition of Natural Products as Potential Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro): <i>in silico</i> Evidences	NARKHEDE et al., 2020	Investigar as plantas com potencial atividade antiviral contra SARS-CoV-2.	Entre os vários produtos naturais selecionados por análise de docking, a glicirrizina, triptantrina, reína e berberina apresentaram um maior grau de interação com a protease viral, emergindo como potenciais inibidores da protease principal da COVID-19.
Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and <i>in vitro</i> approaches	RAJ et al., 2020	Estimar a atividade antiviral de canabinoides contra o coronavírus humano SARS-CoV-2.	Observou-se que o CBD e Δ^9 -THC são potenciais moléculas antivirais para o SARS-CoV-2. Bloqueiam o procedimento de tradução viral inibindo o SARS-CoV-2 e também reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias nas células pulmonares.
Cannabidiol inhibits SARS-Cov-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line	CORPETTI et al., 2021	Avaliar a eficácia <i>in vitro</i> dependente de PPAR- γ do CBD (10^{-9} - 10^{-7} M) na prevenção de danos epiteliais e resposta hiperinflamatória desencadeada pela proteína de pico SARS-CoV-2 em células Caco-2.	CBD foi capaz de reduzir todos os marcadores pró-inflamatórios analisados: receptor do tipo Toll 4 (TLR-4), ECA2, membros da família de homólogos Ras AGTPase (RhoA-GTPase), complexo inflamassoma (NLRP3) e Caspase-1. CBD Por meio de ensaio ELISA, causou uma inibição paralela da interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-18.
Structurally modified compounds of hydroxychloroquine, remdesivir and tetrahydrocannabinol against main protease of SARS-CoV-2, a possible hope for COVID-19: Docking and molecular dynamics simulation studies	MISHRA et al., 2021	Desenvolver simulação de docking molecular e dinâmica molecular de derivados baseados em HCQ e remdesivir com THC para inibir a protease M ^{pro} no SARS-CoV-2.	Observaram-se seis moléculas: DK4, DK7, DK10, DK16, DK17 e DK19, que deram resultados promissores e podem ser usadas como inibidores de M ^{pro} do SARS-CoV-2 para controlar o COVID-19 de forma muito eficaz.

Evaluation of Anti-thrombosis Activities of Different Parts of <i>Cannabis sativa</i> L.	KANG et al., 2022	Avaliar a atividade antitrombótica de diferentes partes da <i>Cannabis sativa</i> para determinar seu potencial na prevenção de coágulos sanguíneos em pacientes com trombopprofilaxia.	Observou-se que <i>Cannabis sativa</i> apresenta fortes atividades inibitórias na formação de coágulos sanguíneos. O extrato de flores mostrou a mais forte inibição contra fatores de coagulação do sangue e trombina.
Effect of cannabidiol on apoptosis and cellularinterferon and interferon- stimulated gene responses to the SARS-CoV-2 genes ORF8, ORF10 and M protein	FERNANDES et al., 2022	CBD pode preparar componentes do sistema imunológico inato, aumentando a prontidão para responder à infecção viral do tipo RNA sem ativar a apoptose, e pode ser estudado quanto ao potencial na profilaxia.	CBD pode preparar componentes do sistema imunológico inato, aumentando a prontidão para responder à infecção viral do tipo RNA sem ativar a apoptose, e pode ser estudado quanto ao seu potencial na profilaxia.
Cannabidiol inhibits SARS- CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses	NGUYEN et al., 2022	Encontrar novos tratamentos para a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) a partir do estudo de canabinóides.	Os canabinóides testados bloqueiam potencialmente a replicação do SARS-CoV-2 nas células epiteliais do pulmão. O CBD atua após a entrada viral, inibindo a expressão do gene viral e revertendo muitos efeitos do SARS-CoV-2 na transcrição do gene hospedeiro. E também inibe a replicação do SARS-CoV-2 em parte regulando positivamente o estresse do retículo endoplasmático da IRE1 do hospedeiro.
Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants	VAN BREMEN et al.,2022	A partir da espectrometria de massa de seleção de afinidade descobrir ligantes botânicos para a proteína spike do SARS-CoV-2.	Observaram-se que o ácido canabigerólico e o ácido canabidiólico impediram a infecção de células epiteliais humanas por um pseudovírus que expressa a proteína spike SARS-CoV-2.

A alta letalidade do Covid-19 está relacionada, entre outros fatores, à formação grave de coágulos sanguíneos no cérebro, coração, rim e pulmão. O trabalho realizado por KANG et al. (2022) avaliou a atividade antitrombótica de diferentes componentes da *Cannabis sativa* e observou que ela apresenta atividades inibitórias na formação de coágulos sanguíneos, assim, o extrato da *Cannabis sativa* representa um biorrecurso valioso no tratamento da doença.

MISHRA et al. (2021) realizaram um estudo de simulação de *docking* molecular com derivados de hidroxicloroquina, remdesivir e o THC, que geraram resultados promissores contra o SARS-CoV-2, inibindo a protease M^{pro} desse vírus. Especificamente seis derivados DK4, DK7, DK10, DK16, DK17 e DK19 deram resultados promissores e podem ser usadas como inibidores da M^{pro} do SARS-CoV-2 para controlar o Covid-19 de uma forma eficaz.

Os testes conduzidos por VAN BREMEN et al. (2022), por meio da espectrometria de massa de seleção de afinidade, selecionou ligantes botânicos para a proteína spike presente no SARS-CoV-2. Em que o ácido canabigerólico e o ácido canabidiólico tiveram destaques contra a variante alfa B.1.1.7 do SARS-CoV-2 e a variante beta B.1.351. Concluindo que esses canabinóides, isolados ou em extratos de maconha, têm o potencial de prevenir e tratar a infecção causada pelo SARS-CoV-2.

Os resultados de FERNANDES et al. (2022), mostraram que o CBD pode estimular um aumento da resposta antiviral inata do organismo, promovendo uma melhor resposta diante de uma infecção viral, desta forma pode ser útil na profilaxia do SARS-CoV-2.

NGUYEN et al. (2022), também estavam em busca de novos tratamentos para o SARS-CoV-2 por meio do uso terapêutico de canabinóides. Este estudo destaca o CBD como um potencial agente preventivo para a infecção por SARS-CoV-2 em estágio inicial e merece futuros ensaios clínicos, apresentando o CBD como um interessante tratamento alternativo.

Por meio da análise de dados da literatura científica, que envolveu estudos recentes voltados ao contexto da Pandemia de Covid-19, o uso de componentes da *Cannabis sativa* mostrou-se promissor para a prevenção e tratamento da infecção causada pelo coronavírus.

Apesar de não ser legalizado o consumo dessa planta em vários países, como no Brasil, o seu uso medicinal é permitido em alguns países, com o controle de doses do

percentual psicoativo que ela oferece. Também há registros de tratamentos de doenças específicas em que a *Cannabis sativa* experimentalmente teve resultados favoráveis e qualitativos.

Contudo, é necessário o uso principalmente dos dois canabinóides mais estudados e mais relevantes na inibição e regressão da infecção viral do Covid-19, o canabidiol e o THC. Sendo vantajosos por inibirem receptores de porta de entrada desse vírus, funcionando como um ótimo anti-inflamatório e ainda ajudando no combate ao vírus depois da sua entrada no corpo humano, ocorrendo de forma natural por ter um sistema de receptores que pertencem ao corpo humano, o sistema endocanabinóide.

Porém, existem desvantagens que impedem um desenvolvimento maior desses estudos, que é o lado psicoativo que a *Cannabis* apresenta. O THC possui atividade terapêutica apesar do seu efeito psicoativo. O uso concomitante do CBD e do THC diminui os efeitos psicoativos do THC quando o CBD encontra-se proporcionalmente em maior concentração.

Desta forma, são necessários mais estudos em busca das comprovações da eficácia e vantagens da *Cannabis* no tratamento do Covid-19. Assim, haverá mais investimentos na área e, conseqüentemente, a exploração dos seus benefícios seria mais ampliada e mais aceita por países que não investem nessa forma alternativa de terapêutica.

6 CONCLUSÃO

- Os estudos mostraram o papel promissor dos canabinóides no tratamento do Covid-19.
- As moléculas canabidiol e THC se mostraram como principais componentes da *Cannabis sativa* que podem ser utilizadas na prevenção e tratamento dessa doença que foi responsável por uma mobilização mundial.
- Com mais investimentos e estudos experimentais que permitam elucidar e definir um uso quantitativo e qualitativo dessa planta, a *Cannabis sativa* será conseqüentemente mais aceita, e funcionará como uma grande ferramenta no tratamento do Covid-19 e de outras patologias.

REFERÊNCIAS

- BROWN, J. D. et al. Natural and synthetic cannabinoids: pharmacology, uses, adverse drug events, and drug interactions. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, p. S37-S52, 2021.
- CORPETTI, C. et al. Cannabidiol inhibits SARS-Cov-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6893-6903, 2021.
- DIAS, V. M. C. H. et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.
- FERNANDES, M. F. et al. Effect of cannabidiol on apoptosis and cellular interferon and interferon-stimulated gene responses to the SARS-CoV-2 genes ORF8, ORF10 and M protein. **bioRxiv**, 2022.
- FINN, D. P. et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. **Pain**, v. 162, p. S5-S25, 2021.
- FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.
- FREITAS, A. G. P. et al. O uso do canabidiol (CBD) em doenças neurológicas: uma análise da situação no Brasil. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. Esp. 1, p. 21-21, 2019.
- GONTIJO, E. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.
- GONZALEZ-CUEVAS, G. et al. Cannabidiol Treatment in Neurotherapeutic Interventions. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.
- GURGEL, H. L. C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, p. 283-295, 2019.
- HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química Nova**, v. 29, p. 318-325, 2006.
- HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.
- ISER, B. P. M. et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.
- KANG, D. G.; KIM, Y. M.; SOHN, H. Y. Evaluation of Anti-thrombosis Activities of Different Parts of *Cannabis sativa* L. **Journal of Life Science**, v. 31, n. 6, p. 581-586, 2021.

KHALSA, J. H.; MAGGIRWAR, S. B.; BUNT, G. Cannabis/Cannabinoids for Treating COVID-19 Associated Neuropsychiatric Complications. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 16, n. 4, p. 718-721, 2021.

KLUMPERS, L. E.; THACKER, D. L. A brief background on *Cannabis*: From plant to medical indications. **Journal of AOAC International**, v. 102, n. 2, p. 412-420, 2019.

LUCENA, J. G. A. Canabinoides: do uso abusivo à aplicação terapêutica. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2021.

MATOS, R. L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MAYER, L. S. et al. Ação da *Cannabis sativa* no combate à êmese provocada pelos antineoplásicos. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 13, n. 1, p. 119-126, 2015.

MISHRA, D. et al. Structurally modified compounds of hydroxychloroquine, remdesivir and tetrahydrocannabinol against main protease of SARS-CoV-2, a possible hope for COVID-19: Docking and molecular dynamics simulation studies. **Journal of Molecular Liquids**, v. 335, p. 116185, 2021.

NARKHEDE, R. R. et al. Recognition of natural products as potential inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro): *In-silico* evidences. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 10, n. 5, p. 297-306, 2020.

NGUYEN, L. C. et al. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. **Science Advances**, p. eabi6110, 2022.

ONAIWI, E. S.; SHARMA, V. *Cannabis* for COVID-19: can cannabinoids quell the cytokine storm?. **Future Science OA**, v. 6, n. 8, p. FSO625, 2020.

PAGANO, C. et al. Cannabinoids: therapeutic use in clinical practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3344, 2022.

PATRIOTA, R. C.; SÁ, L. A. C. M.; SATO, S. S. Origem, Características e Distribuição Espacial da *Cannabis* do Polígono da Maconha no Estado de Pernambuco. **Anuário do Instituto de Geociências**, v. 44.

RAJ, V. et al. Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and *in vitro* approaches. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 168, p. 474-485, 2021.

RODRIGUES, M. E. Legalização e descriminalização da *Cannabis*. **Direito & Realidade**, v. 6, n. 5, 2018.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

SALLES, E. L. et al. Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 21, p. 12869-12872, 2020.

SANTOS, A. M. N. Análise toxicológica de canabinóides sintéticos em contexto forense. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa, 2018.

SARAIVA, A. C. L. et al. Recursos terapêuticos para pacientes com sintomas leves da Covid-19. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 11, n. Suplemento 1, p. 65-71, 2020.

SPINOSA, H. Produtos de *Cannabis* para fins medicinais e a legislação brasileira: o que o médico-veterinário precisa saber. **Boletim Apamvet**, p. 14-16, 2021.

SINGHAL, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

UNODC. World Drug Report 2018. **United Nations Publication**, 2018.

VALLÉE, A. Cannabidiol and SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 870787-870787, 2022.

VAN BREEMEN, R. B. et al. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. **Journal of Natural Products**, v. 85, n. 1, p. 176-184, 2022.

WANG, B. et al. In search of preventive strategies: novel high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. **Aging**, v. 12, n. 22, p. 22425, 2020.