



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Mariana Vasconcelos

**O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA L.*
E DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Rio de Janeiro, 2022

Mariana Vasconcelos

**O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA L.*
E DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO BILIOGRAFICA**

**Projeto de monografia apresentado à Escola
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio –
Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como
requisito parcial para aprovação no Curso Técnico
em Biotecnologia.**

Orientador(a): Tiago Savignon

Coorientador(a): Tatiana Almeida Pádua

Rio de Janeiro

2022

Dedico esse trabalho a mim e todas as versões de mim que lutaram para que eu estivesse onde estou hoje.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a mim mesma pelo empenho no desenvolvimento desta monografia e deixo registrada a minha eterna gratidão à Mariana de 2017 que com apenas quatorze anos passou noites em claro estudando para concursos públicos e, graças a isso, me proporcionou estar onde estou e ser quem sou hoje.

Segundamente, agradeço imensamente aos meus pais, Sérgio e Alessandra, por todo o apoio incondicional dado ao longo da minha jornada, por todo o esforço para investir na minha vida acadêmica e por toda a luta para me dar as melhores oportunidades possível. Obrigada por todo gesto de carinho, aceitação, cuidado, incentivo e companheirismo que eu recebi. A priori, esse projeto foi feito por mim, mas nele há muito de vocês também. Obrigada por me fazerem entender o amor da forma mais pura e me cativarem a defender o que eu acredito.

Agradeço imensamente aos meus orientadores, Dr. Tiago Savignon e Dra. Tatiana Pádua por terem abraçado e apoiado o meu projeto desde o princípio, por toparem o desafio de me auxiliar a elaborar uma revisão bibliográfica sobre um assunto tão recente e com tamanha discriminação na sociedade atual em, relativamente, pouco tempo, mas principalmente por me incentivarem a sair da zona de conforto tendo a segurança de que eu teria vocês do lado. Vocês terão a minha eterna gratidão e reconhecimento, obrigada por aceitarem fazer parte da minha história.

Além disso, agradeço aos meus amigos por todo o apoio dado nos momentos de quase desistência, em especial à Ana Júlia Andrade, Gabriella Christine, Nathan Negri, João Pedro Vianna, Daniela Maximo e ao meu (quase) irmão João Roberto Machado, que me impulsionaram e apoiaram a sair da zona de conforto ao mesmo tempo que me deram um espaço seguro nas horas de vulnerabilidade e foram – em muitos momentos – o motivo das minhas risadas mais sinceras. Não deixando de citar também meus amigos da escola, principalmente Isabella Moraes, Milena Dalalibere, Lorena Drumond e Paulo César Melo, que fecharam comigo durante esse percurso acadêmico; as minhas veteranas Ana Beatriz Prado e Rafaela Gomes por todo o apoio e amizade; aos meus amigxs, Fernanda Barbosa, Julia Leão, Darlen Silva, Raul Sousa, Aline Mathias, Mariana Machado, Mariana Saldan e Letícia Braga que, mesmo virtualmente, se fizeram presentes e foram abrigo nas horas difíceis; ao grupo “Farmilha”, do estágio, que tornaram todos os dias de estágio memórias extraordinárias na qual já me recordo com um tremendo carinho; aos meus colegas de turma que durante essa jornada me fizeram crescer como pessoa e tornaram essa experiência única de quase cinco anos de ensino médio técnico integral em uma federal – sendo dois deles durante a

pandemia – algo que eu jamais esquecerei; aos profissionais incríveis que eu conheci através do estágio no laboratório de farmacologia avançada no Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fiocruz e que me transpassaram a maior quantidade possível de conhecimento com o maior carinho e atenção do mundo, em especial a Aryella Correa, que serve de infinita fonte de inspiração no campo acadêmico e foi um dos maiores presentes oriundos do meu período de estágio. A todos aqueles que foram luz e risadas leves nos dias nublados e sem graça. A todos vocês, obrigada por tanto.

Ademais, agradeço também ao corpo docente da Escola politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, em especial os professores Tainah Galdino, Renata Sodre, Flávio Paixão, Marcos Vinicius e Fernanda Bottino, não só por terem me acolhido como uma família durante os meus 4 anos e 3 meses de formação, mas também por me impulsionarem a sair da minha zona de conforto e me desafiar dentro do meio acadêmico, tendo fé no meu potencial e sendo totalmente abertos e compreensivos aos processos do meu trajeto, incentivando-me e ajudando não só a crescer profissionalmente, mas também como pessoa.

Por fim, deixo registrado a minha eterna gratidão à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio por toda a base acadêmica transpassada e aos inúmeros valores aprendidos durante os anos de formação, juntamente a Fundação Oswaldo Cruz por, desde o meu ingresso, ter me dado a oportunidade de imersão onde o passado, presente e futuro da ciência se cruzam e se reinventam, por ter me dado a chance de conhecer o lugar onde eu me sinto pertencente, onde eu me encontrei e assim reconheci meu propósito e minha ambição.

*“A parte que ignoramos é muito maior
que tudo quanto sabemos.”*

- Platão

RESUMO

A *Coronavirus Disease* 2019 emergiu como uma ameaça à saúde global no final do ano de 2019. Tendo o vírus SARS-CoV-2 como seu agente etiológico, a COVID-19 é caracterizada como uma doença que acomete o trato respiratório e pode variar desde um resfriado leve até um quadro respiratório grave com inflamação sistêmica. Essa infecção induz uma resposta imunológica e conseqüentemente um processo inflamatório sistêmico que é agravado pela “tempestade de citocinas”, levando a piora dos pacientes por meio do dano aos tecidos pulmonares e demais órgãos. Mediante a seriedade da pandemia do SARS-CoV-2 e o caráter inflamatório sistêmico da doença, torna-se evidente a necessidade de um tratamento que vise suprimir o processo inflamatório relacionado a esta infecção. As plantas *Cannabis* são constituídas por três espécies e ganharam atenção do campo científico após a identificação do sistema endocanabinoide que medeia efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores de canabinóides exógenos como o CBD, um canabinoide não psicoativo. Tendo isso em vista, o presente trabalho teve como objetivo revisar e analisar o conteúdo científico acerca do possível uso anti-inflamatório da *Cannabis* e dos canabinoides como o CBD no tratamento da COVID-19. O estudo se deu por meio de uma revisão bibliográfica utilizando a plataforma do PubMed e empregando um recorte temporal de 1 ano e 9 meses (Jan/2020 – Out/2021), gerando uma seleção de 10 artigos para a revisão e obtendo como conclusão um resultado positivo no que concerne ao potencial terapêutico da *Cannabis* e do CBD no tratamento da COVID-19 em 80% das publicações selecionadas.

Palavras-Chaves: *Cannabis sativa*, COVID-19, CBD, SARS-COV-2, inflamação, trato respiratório e Canabidiol.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 - Estratégia de busca de artigos e resultados	19
Figura 1 - Fluxograma evidenciando as etapas do processo de seleção dos artigos	20
Quadro 2 - Apresentação dos artigos selecionados para a revisão bibliográfica	21
Quadro 3 - Apresentação dos resultados dos artigos analisados na revisão bibliográfica	22
Gráfico 1 - Metodologias utilizadas nos artigos selecionados para a revisão bibliográfica e quantidade de artigos que adotou as presentes metodologias	23
Quadro 4 - Principais mediadores envolvidos no processo inflamatório desencadeado pela infecção do SARS-COV-2 que se mostraram modulados por CBD ou pelos extratos de <i>Cannabis</i>	23

LISTA DE SIGLAS

2-AG	2-araquidonilglicerol
ACE-2	Enzima conversora da angiotensina 2
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
CCL2	<i>C-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
CBD	Canabidiol
COVID-19	Corona Virus Disease
COX2	Ciclo-oxigenase-2 ou <i>Prostaglandin-endoperoxide synthase 2</i>
CRM-TO	Conselho Regional de Medicina do Estado do Tocantins
ECS	<i>Endocannabinoid system</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN γ	Interferon-gama
IL-1	Interleucina-1
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-12	Interleucina-12
IL-17	Interleucina-17
IL-18	Interleucina-18
IL-23	Interleucina-23
NF-kB	<i>Factor nuclear kappa B</i>
NLRP3	<i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PNAD-COVID19	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios específica para a COVID-19
RBD	Receptor-binding domain
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SP	<i>Spike Protein</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
TMPRSS2	Serinoprotease transmembrana II humana
TNFa	Tumor necrosis factor
TRPV1	The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
TRPV2	The transient receptor potential cation channel subfamily V member 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1. <i>Cannabis</i>	14
2.2. SARS-CoV-2	15
3. OBJETIVOS	17
4. METODOLOGIA	18
5. RESULTADOS	22
5.1. Revisões de literatura	24
5.2. Pesquisas in vitro	25
5.3. Pesquisas com modelo Artificial 3D	26
5.4. Pesquisas in vivo com Biomodelos	27
5.5. Ensaio clínico	28
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO	31
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUÇÃO

O uso da flora para tratamento e cura de doenças é uma das práticas medicinais mais antigas do mundo, sendo datadas de mais de sessenta mil anos (REZENDE; COCCO, 2002) e originou o que conhecemos hoje como fitoterapia.

A palavra fitoterapia é originada das palavras gregas *therapeia* e *phyton*, que significam, respectivamente, tratamento e vegetal (ALVES; SILVA, 2003). Esta é a área da ciência que, segundo o Conselho Brasileiro de Fitoterapia (CONBRAFITO), estuda o uso de plantas com a finalidade de prevenção, terapia e cura de diversas doenças por meio da manipulação de extratos das plantas, seja de origem ocidental ou oriental, *in natura* ou secas, plantadas de formas tradicionais ou biodinâmicas. Nesse contexto, uma planta que vem sendo bastante estudada na medicina moderna, e segundo estudos, com um grande potencial terapêutico, são as plantas do gênero *Cannabis*, sendo conhecidas popularmente pelo anagrama¹ da palavra cânhamo²: maconha.

As plantas do gênero *Cannabis* são de origem asiática pertencentes à família das Cannabaceae e constituídas por três espécies: a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (ELSOHLY et al., 2017) sendo a primeira de maior incidência nos estudos e pesquisas científicas. A história da *Cannabis* de forma medicinal vem de antes de Cristo, seu primeiro registro é de autoria do imperador Shen Neng da China, em 2737 a.C, que prescrevia o chá da planta como tratamento para gota, malária, reumatismo e memória fraca (GRIPP, 2017). A planta vem sendo utilizada pela humanidade há séculos e com inúmeras aplicações, desde fins religiosos e gastronômicos até a têxteis – uma vez que, há 4000 anos a.C as fibras do cânhamo da Índia eram utilizadas para a confecção de tecidos, cordas e afins (ZUARDI, 2006).

Desde 1932 a *Cannabis* vinha sendo estudada de forma mais aprofundada e gerando descobertas importantes para a ciência, como a identificação da estrutura do canabidiol (CBD) em 1963 e a do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) no ano seguinte. Todavia, foi somente após a década de 90, quando houve descoberta do sistema endocanabinoide pela identificação das substâncias N-aracdonoil etanolamina (Anandamida) e 2-aracdonoil glicerol (2-AG), ambos agonistas endógenos

¹ Transposição de letras de palavra ou frase para formar outra palavra ou frase diferente (ANAGRAMA, 2022)

² Planta pertencente a espécie *Cannabis sativa* (ZUARDI, 2006)

dos receptores canabinoides, que o uso medicinal da *Cannabis* ganhou atenção mundial da comunidade científica (GRIPP, 2017).

A partir disso, estudos sobre a *Cannabis* foram realizados, demonstrando um incrível potencial terapêutico graças à sua complexidade química e a vasta quantidade de substâncias – cerca de 560 diferentes compostos químicos, entre eles esteroides, açúcares, hidrocarbonetos, aminoácidos e outros (ELSOHLY et al., 2017). Desta forma, a *Cannabis* nos concede diversas possibilidades para o desenvolvimento de novas terapias e o aperfeiçoamento dos tratamentos já existentes, como por exemplo na Holanda e Bélgica, onde ela é utilizada para atenuar os sintomas associados ao tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), Síndrome de Tourette, Câncer e Esclerose Lateral Amiotrófica (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A *Coronavirus Disease 2019* – também chamada de COVID-19 – é uma doença causada pelo SARS-CoV-2 que emergiu como uma ameaça à saúde global no final do ano de 2019, iniciada em Wuhan, na China, e sendo caracterizada como uma doença que acomete o trato respiratório, pode ocasionar desde um resfriado leve até um quadro respiratório grave com inflamação sistêmica.

A infecção por SARS-CoV-2 induz uma resposta imunológica que ocasiona inflamação dos órgãos acometidos pelo vírus, sendo agravada também pela “tempestade de citocinas”. Termo oriundo do inglês, *cytokine storm*, foi o conceito adotado pelo meio científico para representar a produção e ação exacerbada das citocinas, proteínas que são responsáveis pela regulação da resposta imunológica e que, nesse contexto, atraem muitas células inflamatórias para dentro do tecido pulmonar, causando danos aos pulmões (ONAIWI; SHARMA, 2020).

Muitos pacientes infectados pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) apresentam uma resposta inflamatória exacerbada, provocada pela atividade exagerada do sistema imunológico na tentativa de proteger o organismo do patógeno. Esta atividade está relacionada a lesões severas nos pulmões e é um dos principais fatores associados a formas graves da Covid-19. (“Estudo mostra ação de moléculas sobre o novo coronavírus”, Portal Fiocruz, 2020)

Uma vez que uma das maiores complicações da forma grave da COVID-19 é o comprometimento dos pulmões, evidencia-se a necessidade de um tratamento eficaz para os sintomas associados a esse estágio da infecção, buscando diminuir os índices de mortalidade e sequelas respiratórias. No decorrer da pandemia, foram realizados estudos acerca do uso da *Cannabis sativa* e dos seus componentes na tratativa desses aspectos (ONAIWI; SHARMA, 2020)

considerando a sua ação imunomoduladora e a capacidade dos canabinoides de interferir no processo inflamatório (COSTINIUK; JENABIAN, 2019).

Visto o grande potencial de ação da *Cannabis* e do CBD nas mais diversas doenças, o presente estudo analisou, revisou e sintetizou os achados sobre seus efeitos terapêuticos no tratamento da COVID-19.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. *Cannabis*

As plantas *Cannabis* pertencem à família das Cannabaceae e são constituídas por três espécies: a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (ELSOHLY et al., 2017). Essas plantas que ganharam maior atenção do campo científico a nível global após a identificação do sistema endocanabinoide por meio da identificação da N-aracdonoil etanolamina (Anandamida) e 2-aracdonoil glicerol (2-AG), ambos agonistas endógenos dos receptores canabinoides (GRIPP, 2017).

O Sistema endocanabinoide (*ECS*, do inglês) é composto não só por uma rede de receptores, mas também por ligantes endógenos e enzimas expressas em diversos tecidos (ELLIS; WILSON; PETERSON, 2021), o que o torna extremamente relevante para doenças sistêmicas como a Covid-19 que tem como característica a produção exacerbada de mediadores inflamatórios e conseqüentemente afetando não só os pulmões, mas como também outros órgãos como rins, cérebro e fígado (DZOBO et al., 2021). Além disso, o ECS medeia os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores dos canabinóides exógenos (ELLIS; WILSON; PETERSON, 2021). Dentre os principais fitonacabinoides, tais como Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) e cannabinol (CBN), o canabidiol (CBD) é um dos mais explorados no campo científico. O CBD é um canabinoide não psicoativo, com propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antioxidantes (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2019; COSTINIUK; JENABIAN, 2019). Por essas características, o CBD já tem o seu potencial terapêutico avaliado acerca de condições acompanhadas por processos inflamatórios, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e cancerígenas (OGUNTIBEJU, 2019, p. 2).

Considerando os efeitos do CBD, esse canabinoide pode ser uma ferramenta farmacológica útil para a investigação de possíveis tratamentos ou alvos terapêuticos do processo inflamatório sistêmico desencadeado pela infecção do SARS-CoV-2.

2.2. SARS-CoV-2

Os coronavírus são vírus pertencentes à família Coronaviridae, e subfamília Orthocoronavirinae, além de serem divididos em quatro gêneros: Alfa, Beta, Gama e Delta (WOODBURY; ARNOLD; VALACCHI, 2020). Esses vírus são geralmente associados a acometimentos do trato respiratório em graus leves, todavia, em alguns casos são altamente patogênicos e fortemente interligados a infecções mais agressivas, com índices maiores de mortalidades e relacionados a síndromes respiratórias graves, como o SARS-CoV-1 – patógeno responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)³.

A *Coronavirus Disease 2019* – também chamada de COVID-19 – é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, Beta coronavírus do subgênero Sarbecovirus (KHALIL; KHALIL, 2020, p. 2), que emergiu como uma ameaça à saúde global no final do ano de 2019 em Wuhan, na China, sendo caracterizada como uma doença que acomete o trato respiratório, podendo ocasionar desde um resfriado leve até um quadro respiratório grave com inflamação sistêmica.

Segundo dados coletados pela *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios* específica para a COVID-19 – também denominada como PNAD-COVID19 – realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os sintomas característicos da infecção por SARS-CoV-2 são: tosse e/ou dor de garganta, febre, dificuldade de respirar ou dor no peito, náusea, dor de cabeça, fadiga, dor nos olhos, nariz congestionado ou escorrendo e perda de olfato ou paladar. Sob uma perspectiva clínica é notório que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentam, majoritariamente, quatro diferentes quadros: (1) quadro assintomático, (2) doença respiratória superior leve, (3) pneumonia viral grave e (4) Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)⁴ – podendo levar a morte (GUSTINE; JONES, 2021).

O quadro grave da COVID-19, de acordo com o Ministério da Saúde do Governo Federal, é considerado como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e engloba sintomas como

³ De acordo com a Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais, a SRAG é desencadeada por uma lesão nos alvéolos pulmonares, levando a um processo inflamatório, prejudicando a troca gasosa que oxigena o sangue e levando ao acúmulo de líquido no pulmão.

⁴ A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo se desenvolve como consequência de um processo inflamatório pulmonar, causando uma insuficiência respiratória de instalação aguda (AMATO et al., 2007).

desconforto respiratório ou sensação frequente de pressão na região do tórax e saturação de oxigênio menor que 95%, podendo evoluir para um caso crítico de infecção com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, para suporte respiratório, mediante ao desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e insuficiência respiratória grave, que podem ocasionar a disfunção de múltiplos órgãos – levando ao óbito.

Segundo o Conselho Regional de Medicina do Estado do Tocantins (CRM-TO), a COVID-19 é uma doença com três fases características: a fase 1 é o momento onde o SARS-CoV-2 se replica, processo que é dependente principalmente da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) e da serina protease transmembrana celular 2 (TMPRSS2). A ACE-2 é o receptor presente na superfície da célula hospedeira – diversas células relacionadas ao sistema imune e tecidos importantes para o processo de transporte do oxigênio demonstraram expressar o receptor ACE-2 (ELLIS; WILSON; PETERSON, 2021) – no qual o vírus irá realizar o tropismo viral por meio do seu Domínio de Ligação do Receptor (RBD, na sigla em inglês), nesse momento a TMPRSS2 modifica a proteína Spike do vírus (proteína S) para facilitar a entrada do vírus na célula hospedeira (TROUGAKOS et al., 2021); a fase 2 da infecção se inicia entre o sétimo e o décimo dia de infecção, é nela que a presença do vírus no hospedeiro provoca o início de uma resposta imune causada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células T afim de controlar a replicação viral (ANKA et al., 2020). Além dos sintomas normais do início da infecção, pode haver a piora da tosse, comprometimento de até 30% dos pulmões e, posteriormente com a evolução da doença, diminuição da saturação de O₂, hipóxia pulmonar e dispneia; a fase 3 é o estágio caracterizado pela hipercitocinemia⁵, síndrome caracterizada pelo aumento exacerbado de citocinas pró inflamatórias que deflagra uma resposta hiperinflamatória de forma sistêmica. Essa síndrome afeta o trato respiratório e os sistemas do corpo, causando danos sistêmicos – tais como choque séptico e falência de múltiplos órgãos (GUSTINE; JONES, 2021).

⁵ A hipercitocinemia, chamada também no contexto pandêmico de “tempestade de citocinas”, é uma síndrome caracterizada pela produção maciça de citocinas, originando uma resposta imune e processos inflamatórios de forma exacerbada (HU; HUANG; YIN, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é revisar a literatura científica acerca do efeito da *Cannabis e do Canabidiol* no tratamento da COVID-19, dando ênfase no processo inflamatório relacionado a essa doença.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Levantamento dos artigos na base de dados PubMed utilizando os descritores pré-definidos.
- 2) Categorização dos artigos selecionados por metodologia utilizada.
- 3) Identificação e análise da ação dos canabinoides no processo inflamatório sistêmico característico da COVID-19.

4. METODOLOGIA

O projeto foi baseado na abordagem qualitativa e usou como estratégias de pesquisa a revisão da bibliográfica por meio da busca na base de dados PubMed, tendo como referência os descritores: *Cannabis sativa*, COVID-19, CBD, SARS-COV-2, Inflammation, Anti-inflammatory e Canabidiol.

No momento da seleção, diversos artigos foram selecionados tendo como base estes descritores. O Quadro 1 apresenta a quantidade de artigos encontrados, em cada pesquisa, com uma combinação de 3 descritores.

Quadro 1 - Estratégia de busca de artigos e resultados

Bases de dados	Estratégias de pesquisa	Resultados
PubMed	Cannabis sativa[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND Inflammation[Title/Abstract]	3
	Cannabis sativa[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	7
	Cannabis sativa[Title/Abstract] AND SARS-COV 2 [Title/Abstract] AND inflammationt [Title/Abstract]	1
	Cannabis sativa[Title/Abstract] AND SARS-COV 2[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	2
	CBD[Title/Abstract] AND SARS-COV 2[Title/Abstract] AND Inflammation[Title/Abstract]	3
	CBD[Title/Abstract] AND SARS-COV 2[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	3
	CBD[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	9
	CBD[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND Inflammation[Title/Abstract]	7

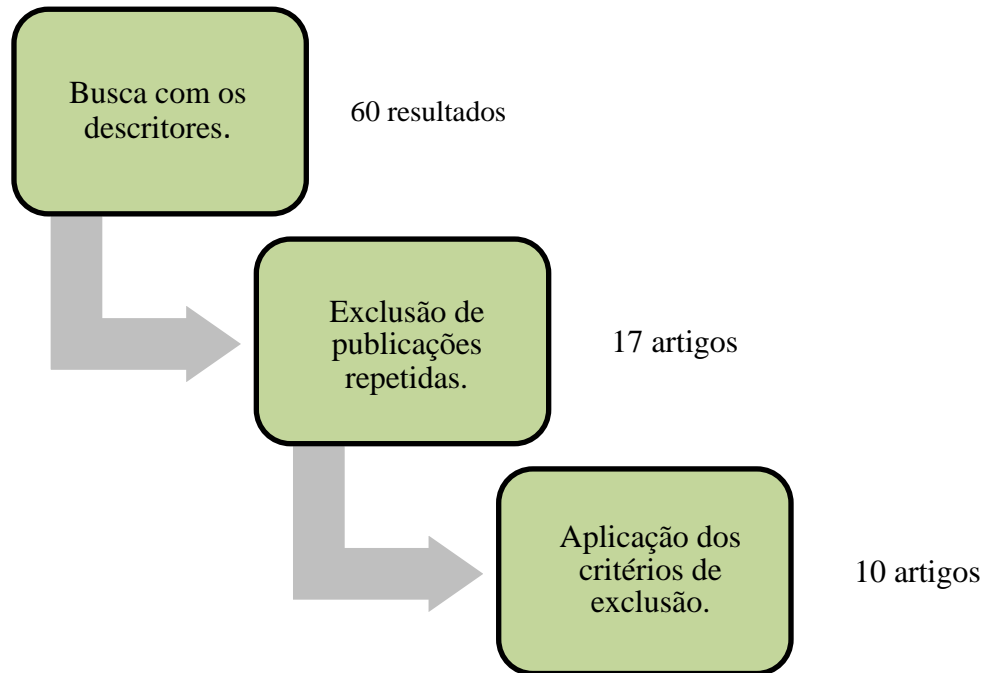
	Canabidiol[Title/Abstract] AND SARS-COV 2[Title/Abstract] AND Inflammation[Title/Abstract]	4
	Canabidiol[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND Inflammation[Title/Abstract]	8
	Canabidiol[Title/Abstract] AND SARS-COV 2[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	4
	Canabidiol[Title/Abstract] AND COVID-19[Title/Abstract] AND anti-inflammatory[Title/Abstract]	9

Fonte: a autora

Levando em consideração que todas as pesquisas acerca do SARS-COV 2 são extremamente recentes, tornou-se necessário fazer um recorte temporal de 1 ano e 9 meses (Jan/2020 – Out/2021) em relação aos artigos que serão consultados para esta revisão bibliográfica.

Após o levantamento dos artigos disponíveis dentro do período estabelecido considerando todas as possibilidades de variações dos descritores dentro da plataforma do PubMed, obteve-se no total (somando todos os resultados) 60 publicações. Os sessenta artigos identificados na busca passaram por um filtro para eliminar documentos repetidos. Esse processo evidenciou que as 12 buscas resultaram em 17 diferentes artigos. Em seguida, os artigos foram selecionados a partir do seguinte critério: que houvesse correlação com o tema, estivessem em inglês e disponíveis gratuitamente para leitura, como mostra a figura 1.

Figura 1: Fluxograma evidenciando as etapas do processo de seleção dos artigos.



Fonte: a autora.

Como consequência destas triagens, houve a eliminação de alguns trabalhos de acordo com os critérios de exclusão, resultando na seleção de 10 artigos para serem analisados. O quadro 2 apresenta o título das publicações selecionadas após a exclusão dos documentos repetidos, além de expor quais artigos foram excluídos e quais foram selecionados.

Quadro 2 – Apresentação dos artigos selecionados para a revisão bibliográfica.

SELECIONADO?	ARTIGO
SIM	In search of preventive strategies: novel high-CBD <i>Cannabis sativa</i> extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues
SIM	Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19- related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages
SIM	Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 <i>C. sativa</i> cultivars tame cytokine storm in COVID-19?
SIM	The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic
NÃO	Coronavirus Disease-2019 Treatment Strategies Targeting Interleukin-6 Signaling and Herbal Medicine

SIM	Cannabinoids as Key Regulators of Inflammasome Signaling: A Current Perspective
NÃO	Could Cannabidiol Be a Treatment for Coronavirus Disease-19-Related Anxiety Disorders?
SIM	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
NÃO, leitura paga	In silico inquest reveals the efficacy of Cannabis in the treatment of post-Covid-19 related neurodegeneration
SIM	Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial
SIM	Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA
NÃO, sem correlação com o tema	A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope?
SIM	Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome
NÃO, sem correlação com o tema	Electrochemical sensing: A prognostic tool in the fight against COVID-19
SIM	Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment?
NÃO, leitura paga	Immune Competence and Minimizing Susceptibility to COVID-19 and Other Immune System Threats

Fonte: a autora.

A análise do material empírico buscou identificar, com base nos dez artigos selecionados, o potencial do uso terapêutico da *Cannabis* e do CBD no tratamento da COVID-19.

5. RESULTADOS

A aplicação da estratégia de busca foi realizada até outubro de 2021 e permitiu a identificação de 60 publicações na plataforma do PubMed. A exclusão de artigos duplicados e que não atendiam aos critérios de inclusão resultou na qualificação de 10 artigos para a realização da revisão bibliográfica.

Dentre os artigos selecionados, somente dois obtiveram um resultado não benéfico – no que concerne à ineficiência do CBD no tratamento do processo inflamatório durante a COVID-19 – e os demais apresentaram resultados positivos e/ou promissores.

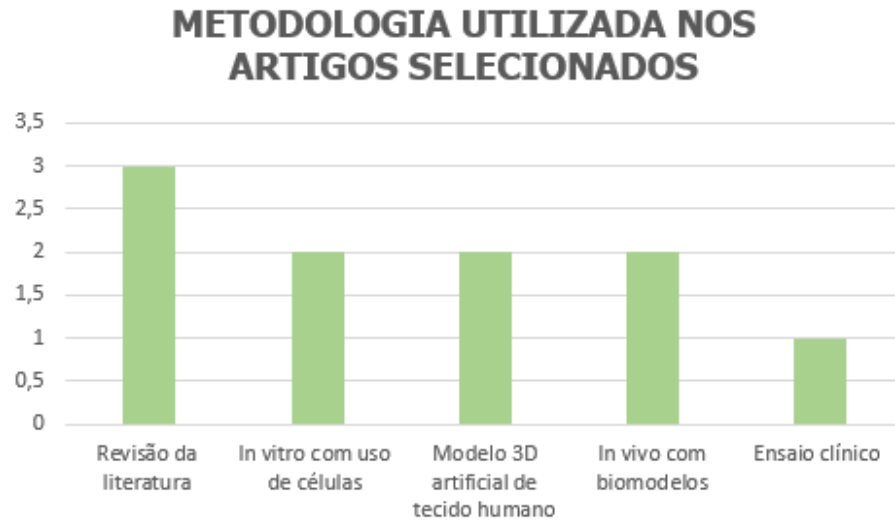
Quadro 3 – Apresentação dos resultados dos artigos analisados na revisão bibliográfica.

TÍTULO DO ARTIGO	RESULTADO
In search of preventive strategies: novel high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues	POSITIVO
Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages	NEGATIVO
Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 C. sativa cultivars tame cytokine storm in COVID-19?	POSITIVO
The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic	POSITIVO
Cannabinoids as Key Regulators of Inflammasome Signaling: A Current Perspective	POSITIVO
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	POSITIVO
Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	NEGATIVO
Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA	POSITIVO
Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome	POSITIVO
Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment?	POSITIVO

Fonte: a autora.

De forma geral, os trabalhos apresentaram metodologias variadas para a avaliar o potencial terapêutico da *Cannabis* sativa e do canabidiol no processo inflamatório característico na doença (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Metodologias utilizadas nos artigos selecionados para a revisão bibliográfica e quantidade de artigos que adotou as presentes metodologias.



Fonte: a autora.

Os métodos analíticos mais utilizados dentre os estudos foram: Western blotting (protein blotting ou immunoblotting), a reação em cadeia da polimerase (PCR), o ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), análise imuno-histoquímica e a imunofluorescência.

Os artigos de uma forma geral apresentaram quais mediadores envolvidos no processo inflamatório e na síndrome respiratória característica em pacientes infectados por SARS-COV-2, e que podem ser modulados pelo tratamento com Cannabis e/ou CBD (Quadro 4).

Quadro 4 – Principais mediadores envolvidos no processo inflamatório desencadeado pela infecção do SARS-CoV-2 que se mostraram modulados por CBD ou pelos extratos de *Cannabis*.

Regulação	Mediadores Inflamatórios	Bibliografia base
Negativa (inibição)	IL- 6, IL-1 β , IL-18, IL-23, IL-17, IL-8, IL-2, CCL2, ACE - 2, TMPRSS2, TLR4, COX2 e TNF- α ., TLR4, ACE - 2, NLRP3 e caspase 1, IL-18, IL-1 α	(Wang et al, 2020), (M. Anil et al, 2021), (Kovalchuk et al, 2021), (Suryavanshi et al, 2021), (Corpetti et al, 2021) e (Khodadadi et al, 2020)
Positiva (aumento da expressão)	RhoA GTP.	(Corpetti et al, 2021)

Fonte: a autora.

5.1. Revisões de literatura

As revisões de literatura acerca do assunto proposto utilizaram de conhecimentos prévios sobre a Cannabis e do CBD no que diz respeito ação destes compostos nos processos inflamatórios para levantar hipóteses acerca da utilização desta planta como fitoterápico em potencial no desenvolvimento de uma nova droga para o tratamento da COVID-19.

Os artigos desta categoria metodológica utilizaram da revisão de pesquisas sobre a ação antiinflamatória e imunomoduladora do CBD e da Cannabis em outras doenças envolvendo processos inflamatórios similares aos vistos em pacientes com quadros de infecção por SARS-CoV-2. Por meio dessa análise e revisão os diferentes autores relataram efeitos que são significativos para o tratamento de uma resposta inflamatória, tais como: 1) regulam negativamente a expressão de duas enzimas importantes para o ciclo replicativo do SARS-CoV-2, a ACE2 e a TMPRSS2, mediante administração de extratos de *Cannabis* sativa (ESPOSITO et al., 2020); 2) a melhora da função pulmonar, da resistência pulmonar e elastância devido à redução da migração dos leucócitos para o pulmão e da inibição de citocinas pró-inflamatórias pós administração do CBD em quadro de lesão pulmonar aguda (ESPOSITO et al., 2020); 3) a identificação do potencial dos canabinoides como reguladores-chave da sinalização do inflamassoma, proteínas que servem para sinalizar o início de uma maquinaria que causa piroptose e ocasionam a liberação de citocinas; 4) a regulação negativa provocando a inibição das IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e do fator de necrose tecidual (TNF- α) em ensaios in vitro (SURYAVANSHI; KOVALCHUK; KOVALCHUK, 2020) e a capacidade do receptor CB2 em suprimir a expressão de interleucinas inflamatórias como a IL-1, IL-6, IL-12 e TNF- α nas vias aéreas (COSTINIUK; JENABIAN, 2020).

Os artigos, de uma forma geral, ressaltam o canabidiol e outros derivados da *Cannabis* como candidatos promissores para a o tratamento da COVID-19 por conta do caráter anti-inflamatório e do potencial de imunomodulação negativa de alguns mediadores relacionados a respostas inflamatórias no sistema imune, sendo uma alternativa interessante de substância (s) – tanto o CBD isolado quanto os extratos que permitem explorar o efeito entourage⁶ – alvo de pesquisas no que diz respeito ao estudo de um possível novo fármaco para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

⁶ O Efeito entourage é a relação sinérgica entre a totalidade dos compostos químicos presentes na *Cannabis* (BILES, 2019).

5.2. Pesquisas in vitro

Entre os artigos selecionados para a presente revisão, somente dois utilizaram testes in vitro (com culturas de células) e mostraram resultados discrepantes. O estudo “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” visou analisar o potencial imunomodulador e anti-inflamatório do CBD em relação aos danos ocasionados pela proteína spike (SP) do SARS-COV-2 em células Caco-2 (enterócitos). O tratamento com o CBD protegeu a enterotoxidade causada pelo estímulo com a SP e restaurou a barreira do epitélio intestinal (in vitro) por mecanismo dependente de PPAR γ . O CBD inibiu a expressão de marcadores pró-inflamatórios como: TLR4, ACE - 2, proteínas do complexo inflamassoma como NLRP3 e caspase 1; além de inibir a produção de citocinas como TNF- α , IL- 6, IL-1 β , IL-18 e aumentar a expressão das junções intercelulares no epitélio intestinal.

Em contraponto, o artigo “Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages” demonstrou que o tratamento com extrato de *Cannabis* sativa bruta e extratos com alto teor de CBD (no artigo citado como F_{CBD}) diminuiu a produção de mediadores pró-inflamatórios como IL-6, IL-8, CCL-2, CCL7 e ACE-2 em células da linhagem de epitélio pulmonar A549. Entretanto, esse tratamento induziu substancialmente a polarização de macrófagos da linhagem celular KG1 para um perfil pró-inflamatório, aumentando a fagocitose in vitro e a produção de IL-6 e IL-8, sugerindo potencial de agravamento da "tempestade de citocinas" envolvida no processo de infecção do SARS-COV-2.

Esses resultados mostram que os efeitos dos canabinoides podem variar dependendo da sua origem ou do tipo celular utilizado para o tratamento, ressaltando a importância de mais trabalhos a fim de confirmar o efeito do CBD.

5.3. Pesquisas com modelo Artificial 3D

Os estudos envolvendo modelos artificiais 3D de tecido humano selecionados para a presente revisão bibliográfica obtiveram um resultado positivo acerca da eficiência do canabidiol (CBD) na tratativa de processos inflamatórios.

O artigo “In search of preventive strategies: novel high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues” teve sua pesquisa conduzida a partir de tratamento em modelos de tecidos humanos orais, das vias aéreas e intestinais artificiais 3D, estimulados ou não por mediadores inflamatórios e tratados com 23 extratos de *Cannabis sativa*. Esses modelos artificiais de tecidos são amplamente aceitos para o estudo da fisiopatologia, da inflamação e de outras questões por conta da similaridade com os tecidos reais e, por isso, foram escolhidos para este estudo. Os resultados totais indicaram que diferentes linhagens de *C. sativa* regulam de forma diferente a expressão de proteínas. Além disso, dos 23 extratos de *C. sativa* utilizados, somente 13 extratos com altos teores de CBD indicaram uma diminuição da expressão da proteína ACE-2 e da serina protease (TMPRSS2) – outra proteína também necessária para a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras – por meio do método de Western Blot e da RNASeq. Ademais, os autores obtiveram como resultado de que dois extratos não modularam negativamente a expressão de ACE2 e um não modulou negativamente as alterações induzidas por TNF α /IFN γ em relação a ACE2.

O outro estudo selecionado nesta categoria de metodologia é denominado “Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 *C. sativa* cultivars tame cytokine storm in COVID-19?” e utilizou o modelo de pele 3D de espessura total, EpiDermFTTM e sete diferentes linhagens de *C. sativa* para analisar a eficiência dos extratos de Cannabis na modulação do processo inflamatório. Os extratos modularam negativamente moléculas consideradas como principais durante a tempestade de citocinas, tais como COX2, TNF α e IL-6 IL-2, CCL2 e outras citocinas e vias relacionadas à inflamação, incluindo IL-23, IL-6, IL-17, IL-8, IL-1 α , IL-1 β . Além disso, o tratamento com a *Cannabis* foi capaz de inibir a expressão do receptor Toll-like 2 e do gene *NF κ B*⁷ – que tem sido frequentemente referido como uma via de sinalização pró-inflamatória. Os resultados foram confirmados por meio de análises por western blotting com fibroblastos

⁷ O NF- κ B é geralmente regulado positivamente por IL-1 e TNF α e desempenha papéis importantes na expressão de outros genes pró-inflamatórios (VOLP, 2018)

pulmonares (células WI-38) que demonstraram a redução da expressão de COX2 e IL-6 por cinco diferentes extratos.

5.4. In vivo com Biomodelos

A pesquisa publicada com o título “Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA” buscou explorar a ação do CBD durante a aplicação intranasal de Poly (I: C), um análogo sintético do RNA de dupla fita viral, em camundongos para simular os sintomas de infecções virais graves induzindo sinais de SDRA e tempestade de citocinas. O grupo tratado com CBD administrado via intraperitoneal conseguiu reduzir e controlar os sintomas semelhantes aos de SDRA, e muito semelhantes aos de COVID-19 grave, como a saturação de oxigênio no sangue, danos estruturais ao pulmão, fibrose, hipertrofia e edema pulmonar evidenciado pelo espaço intersticial alargado em torno das vias aéreas e vasculatura. Mediante a análise imuno-histoquímica dos tecidos pulmonares foi possível averiguar também que o tratamento com o CBD reduziu a expressão de IL-6 e diminuiu o influxo de neutrófilos para o trato respiratório. Já a análise de citometria de fluxo do sangue periférico demonstrou a reversão dos índices inflamatórios e o restabelecimento parcialmente da homeostase pelo tratamento aumentando as frequências de linfócitos, neutrófilos e monócitos no sangue.

Corroborando a isso, o estudo “Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome” também buscou responder sobre o potencial do CBD no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo por meio administração de Poly (I: C) intranasal em um modelo murino. Após a administração de Poly houve uma diminuição na expressão de Apelina no sangue e nos tecidos pulmonares dos animais, além de apresentar um infiltrado inflamatório intersticial perivascular e peri-bronquiolar, fibrose, hipertrofia e edema pulmonar. Ademais, posteriormente, com base na citometria de fluxo, foi exibido um padrão de linfopenia, com menor frequência de células T e taxa elevada de neutrófilos em comparação com o grupo de controle – todas as características patológicas ocasionadas pela administração poli I: C nos animais utilizados no estudo foram parcialmente ou totalmente reduzidos após a administração de CBD.

5.5. Ensaio clínico

O ensaio clínico duplo cego randomizado com placebo foi desenvolvido por cientistas da USP de Ribeirão Preto durante 14 dias em dois centros entre 7 de julho - 16 de outubro de 2020, envolvendo 321 pacientes e com uma administração de 300mg duas vezes ao dia nos pacientes pertencentes ao braço ativo da pesquisa, realizando coleta de material biológico (swab via orofaringe e amostras sanguíneas) em dez dias diferentes. Os dados obtidos pelo ensaio concluíram que a administração do canabidiol foi segura, mas não alterou a evolução clínica da doença nos primeiros 28 dias de acompanhamento. Todavia, ressalta a importância de considerar de forma cautelosa o resultado do estudo, uma vez que os pacientes expressavam quadros leves/moderados com baixos níveis de inflamação, levantando a hipótese de que talvez haja a necessidade de maiores níveis de inflamação – ou seja, um quadro mais grave – para que o CBD desempenhe um papel mais relevante no tratamento da COVID-19, ou que doses mais altas de CBD sejam necessárias para ocasionar efeitos anti-inflamatórios nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2.

6. DISCUSSÃO

Na década de 90 a *Cannabis* ganhou atenção em escala mundial por meio da descoberta do sistema endocanabinoide e da identificação Anandamida e do 2-aracdonoil glicerol (GRIPP, 2017) e, graças a isso, nos dias atuais o estudo do potencial terapêutico da *Cannabis* e do canabidiol em processos inflamatórios é um campo promissor que vem ganhando atenção no meio científico.

Citocinas são proteínas que desempenham um papel na regulação do sistema imune, logo, uma tempestade de citocinas é um quadro onde há uma produção exacerbada destas proteínas, ocasionando uma resposta imunológica muito forte. A analogia de “tiro de bazuca em barata” pode ser aplicada para exemplificar um dos maiores problemas da “cytokine storm”, uma vez que ela é caracterizada pela produção exagerada de citocinas e alta ativação dos mediadores dos processos inflamatórios (HU; HUANG; YIN, 2021), sendo uma síndrome fortemente relacionada a COVID-19 tendo também um papel fundamental no perfil letal dos quadros graves de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Em uma matéria escrita pela jornalista Karina Toledo da Agência FAPESP em dezembro de 2020, o pesquisador e professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Dario Zamboni, explica parte do mecanismo relacionado a chuva de citocinas:

[...] quase todas as células imunes são equipadas com um complexo proteico conhecido como inflamassoma. Quando uma dessas proteínas identifica um sinal de perigo (como uma partícula viral ou bacteriana, por exemplo), essa maquinaria de defesa é acionada. Como resultado, a célula entra em um processo de morte programada (um tipo de morte inflamatória chamado piroptose) e passa a liberar na circulação moléculas sinalizadoras (citocinas) que atraem para o local um verdadeiro exército de glóbulos brancos. Desse modo, tem início uma resposta inflamatória que, em última instância, visa destruir a potencial ameaça ao organismo. (“Estudo desvenda mecanismo imune que desencadeia a tempestade de citocinas típica da COVID-19”, [s.d.]

A consequência dessa sinalização e migração exagerada é uma reação inflamatória capaz de gerar lesão a diversos tecidos do corpo, se tornando uma síndrome caracterizada por uma inflamação sistêmica gerando uma falência de vários órgãos.

Levando em consideração o número de trabalhos publicados acerca desta tratativa que já relataram um potencial de supressão da tempestade de citocina por meio da atuação do CBD nas vias e processos inflamatórios, reduzindo os níveis de interleucinas pró inflamatórias e outros mediadores deste processo, seria útil visar a elaboração de mais ensaios in vivo ou in vitro com extratos de CBD isolado, principalmente em tecidos ligados ao trato respiratório, para a obtenção de um resultado mais fino e claro sobre a ação em específico do canabidiol no tratamento do quadro inflamatório ocasionado pelo SARS-CoV-2 e agravado pela chuva de citocinas.

O manuseio de modelos mais autênticos aos sistemas humanos se faz extremamente necessário quando se visa a urgência no que concerne a veracidade dos resultados do potencial da Cannabis e do CBD em agir na resposta inflamatória relacionadas a infecção por SARS-CoV-2. Entre os artigos selecionados para a presente revisão, somente metade das pesquisas in vitro utilizaram células pulmonares, metade das que utilizaram modelo artificial 3D utilizaram modelos de tecidos das vias aéreas e os autores do artigo “Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 *C. sativa* cultivars tame cytokine storm in COVID-19?” chegaram a revelar que o estudo teve limitações oriundas do modelo de tecido adotado, que não é o mais próximo dos tecidos pulmonares e expressou a necessidade de confirmar os resultados encontrados com linhagem de células e tecidos artificiais pulmonares. Consequentemente a demandas como esta, a falta de pesquisas em modelos mais fidedignos ao sistema respiratório e imunológico humano dificulta na conclusão dos resultados em relação a essa abordagem terapêutica, causando uma letargia no processo de pesquisa pré-clínica necessária até se iniciar de fato um ensaio clínico.

A escassez de estudos clínicos que avaliem a segurança e eficácia do CBD no tratamento de pacientes com COVID-19 acaba inviabilizando uma melhor análise quanto à eficácia deste tratamento em humanos e à segurança dessa terapia, além das evidências que podem ser levantadas juntamente aos dados no que concerne à qualidade da droga que podem, ou não, mostrar ser viável o registro do medicamento por meio de uma autoridade regulatória. Conseguindo assim, proporcionar ou descartar uma nova tratativa com base em produtos fitoterápicos que pode colaborar para a diminuição da taxa de mortalidade dos pacientes com COVID-19, além de diminuir os impactos à saúde do paciente durante e após o tratamento por meio da atenuação dos processos inflamatórios ocasionados pela infecção de SARS-COV-2.

Portanto, seria interessante, por exemplo, a elaboração de um ensaio clínico multicêntrico randomizado com pacientes acometidos pela COVID-19, tendo um caráter similar ao realizado pela USP de ribeirão preto em 2020 (Crippa et al, 2021), tendo, entretanto, um tempo maior de duração, com pacientes que expressam quadros em graus diferentes – não somente leve ou moderado – e com doses diferentes, não somente uma dose uniforme.

A realização de uma pesquisa realizada em uma janela temporal maior e com uma variabilidade maior de doses e pacientes viabiliza a obtenção de resultados e dados mais complexos acerca dos efeitos da dose-resposta do CBD nos pacientes, permitindo a realização de análises mais encorpadas acerca dos níveis dos mediadores envolvidos na inflamação sistêmica vista na COVID-19 em pacientes com graus diversos e doses diferentes em períodos diferentes – como 6h, 12h e 24h – pós administração do CBD, gerando uma melhor visualização de informações importantes para o desenvolvimento do estudo de uma droga, tais como: 1) a observação do período de pico da ação do CBD nos pacientes, 2) a comparação do efeito da dose-resposta de diferentes dosagens e, mediante a estes, 3) a observação da melhor dose-resposta em cada grau de quadro e 4) a especulação do intervalo de administração ideal para cada dose, tendo como base a relação do pico de resposta do composto. Ajudando assim, a construir um desenho de pesquisa cada vez mais refinado e disponibilizando conclusões determinantes para o avanço – ou não – do desenvolvimento de um novo fármaco.

7. CONCLUSÃO

A análise das publicações selecionadas mediante às estratégias metodológicas adotadas no presente trabalho permitiu constatar que 80% dos estudos utilizados na presente revisão bibliográfica obtiveram um resultado positivo acerca do potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e do canabidiol no tratamento do processo inflamatório oriundo da COVID-19 e, assim, ocasionar uma melhora de pacientes diagnosticados com infecção por SARS-COV-2. Também viabilizou um melhor reconhecimento dos mediadores inflamatórios que podem ser negativamente regulados pelo tratamento com extratos de *C. sativa* e/ou CBD Além de exibir, quais modelos experimentais (In vitro, in vivo e outros) obtiveram resultados mais robustos e corroborativos com o que é observado no sistema humano.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, A. R.; SILVA, M. J. P. DA. **O uso da fitoterapia no cuidado de crianças com até cinco anos em área central e periférica da cidade de São Paulo.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 37, p. 85–91, dez. 2003.

AMATO, M. B. P. et al. **Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, p. 119–127, jul. 2007.

ANAGRAMA in: DICIO, Dicionário Online de Português. Disponível em: <<https://www.dicio.com.br/anagramas/>>. Acesso em: 27 mar. 2022.

Análises de classes latentes dos sintomas relacionados à COVID-19 no Brasil: resultados da PNAD-COVID19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 1, p. e00238420, 2021.

ANIL, S. M. et al. **Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages**. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 1462, 14 jan. 2021.

ANKA, A. U. et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management**. *Scandinavian Journal of Immunology*, p. e12998, 3 dez. 2020.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. **Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol**. *Antioxidants*, v. 9, n. 1, p. 21, 25 dez. 2019.

BILES, Mary. **What is the entourage effect?** *The Cannigma*, 2019. Disponível em <<https://cannigma.com/treatment/what-is-the-entourage-effect/>>. Acesso: 27 de março de 2022

CARVALHO, R. T. DE. **Você sabe o que é síndrome respiratória aguda grave?** Disponível em: <<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/75-o-que-e-sindrome-respiratoria-aguda-grave>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

Conheça a CONBRAFITO (Conselho Brasileiro de Fitoterapia). Disponível em: Acesso em: 26 maio. 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: PTR*, v. 35, n. 12, p. 6893–6903, dez. 2021.

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 Reviews*, v. 53, p. 63–65, jun. 2020.

COSTINIUK, C. T.; JENABIAN, M.-A. **Cannabinoids and inflammation: implications for people living with HIV**. *AIDS (London, England)*, v. 33, n. 15, p. 2273–2288, 1 dez. 2019.

CRIPPA, J. A. S. et al. **Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial**. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 7 out. 2021.

DZOBO, K. et al. **Coronavirus Disease-2019 Treatment Strategies Targeting Interleukin-6 Signaling and Herbal Medicine**. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, v. 25, n. 1, p. 13–22, jan. 2021.

ELLIS, R. J.; WILSON, N.; PETERSON, S. **Cannabis and Inflammation in HIV: A Review of Human and Animal Studies**. *Viruses*, v. 13, n. 8, p. 1521, 2 ago. 2021.

ELSOHLY, M. A. et al. **Phytochemistry of Cannabis sativa L.** *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, v. 103, p. 1–36, 2017.

ESPOSITO, G. et al. **The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic**. *British Journal of Pharmacology*, v. 177, n. 21, p. 4967–4970, nov. 2020.

Estudo desvenda mecanismo imune que desencadeia a tempestade de citocinas típica da COVID-19. Disponível em: <<https://agencia.fapesp.br/estudo-desvenda-mecanismo-imune-que-desencadeia-a-tempestade-de-citocinas-tipica-da-covid-19/34680/>>. Acesso em: 27 mar. 2022.

Estudo mostra ação de moléculas sobre o novo coronavírus. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-mostra-acao-de-moleculas-sobre-o-novo-coronavirus>>. Acesso em: 8 nov. 2021.

FERREIRA, L. G. B. **Papel do receptor de potencial transitório vanilóide subtipo 1 sobre células do sistema imunoendócrino envolvidas na produção de glicocorticoides**. *Arca, Fiocruz*. 2018

GRIPP, L. B. **CONSTITUCIONALIDADE DO ACESSO A TRATAMENTO MÉDICO ALTERNATIVO A BASE DO COMPOSTO CONHECIDO COMO CANABIDIOL**. p. 32, 2017.

GUSTINE, J. N.; JONES, D. **Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19**. *The American Journal of Pathology*, v. 191, n. 1, p. 4–17, jan. 2021.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. DA. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa**. *Química Nova*, v. 29, p. 318–325, abr. 2006.

HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. **The cytokine storm and COVID-19**. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 1, p. 250–256, jan. 2021.

KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. **DA S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição**. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 5, p. 473–479, 10 dez. 2020.

KHODADADI, H. et al. **Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA**. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 5, n. 3, p. 197–201, 2020.

KOVALCHUK, A. et al. **Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 C. sativa cultivars tame cytokine storm in COVID-19?** *Aging*, v. 13, n. 2, p. 1571–1590, 19 jan. 2021.

MOREIRA, R. DA S. Análises de classes latentes dos sintomas relacionados à COVID-19 no Brasil: resultados da PNAD-COVID19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. e00238420, 2021.

OGUNTIBEJU, O. O. **Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links.** *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, v. 11, n. 3, p. 45–63, 15 jun. 2019.

ONAIWI, E. S.; SHARMA, V. **Cannabis for COVID-19: can cannabinoids quell the cytokine storm?** *Future Science OA*, v. 6, n. 8, p. FSO625, 1 set. 2020.

Proposta de Tratamento Precoce para Covid-19 (Crm-To) - Anexo I | PDF | Especialidades Médicas | Medicina clínica. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/505208371/6-2020>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

QUINTANILHA, D. DE O. **Síndrome do desconforto respiratório agudo: diretriz do Annals of Intensive Care.** Disponível em: <<https://pebmed.com.br/sindrome-do-desconforto-respiratorio-agudo-diretriz-do-annals-of-intensive-care/>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

REZENDE, H. A. DE; COCCO, M. I. M. **A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural.** *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 36, p. 282–288, set. 2002.

SALLES, É. 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, nov. 2020. Sintomas — Português (Brasil). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

SURYAVANSHI, S. V.; KOVALCHUK, I.; KOVALCHUK, O. **Cannabinoids as Key Regulators of Inflammasome Signaling: A Current Perspective.** *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 613613, 2020.

TADEU, R. **Você sabe o que é síndrome respiratória aguda grave?** Disponível em: <<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/75-o-que-e-sindrome-respiratoria-aguda-grave#:~:text=A%20SRAG%20%C3%A9%20desencadeada%20por,ac%C3%BAmulos%20de%201%C3%ADquido%20no%20pulm%C3%A3o.>>. Acesso em: 27 mar. 2022.

TROUGAKOS, I. P. et al. **Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications.** *Journal of Biomedical Science*, v. 28, p. 9, 12 jan. 2021.

VOLP, A. C. P. et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 537–549, abr. 2008.

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. 22425–22444, 22 nov. 2020.

WOODBY, B.; ARNOLD, M. M.; VALACCHI, G. **SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection?** *Annals of the New York Academy of Sciences*, p. 10.1111/nyas.14512, 6 out. 2020.

ZUARDI, A. W. **History of cannabis as a medicine: a review.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 153–157, jun. 2006.