

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Ciências Biológicas

Laura Regina Góis Pereira

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A *CANNABIS* E O POTENCIAL
USO TERAPÊUTICO COM ÊNFASE NO TRATAMENTO DA COVID-19**

São Paulo

2022

Laura Regina Góis Pereira

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A *CANNABIS* E O POTENCIAL
USO TERAPÊUTICO COM ÊNFASE NO TRATAMENTO DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Tabach

São Paulo

2022

P489c Pereira, Laura Regina Góis.

Cannabis: uma revisão bibliográfica e o potencial uso terapêutico no tratamento da covid-19 / Laura Regina Góis Pereira. — São Paulo, 2022.

44 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Ciências Biológicas) —
Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientador: Prof. Me. Dr. Ricardo Tabach.

1. Cannabis. 2. Canabinoide. 3. Coronavírus. I. Tabach, Ricardo, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Laura Regina Góis Pereira

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A *CANNABIS* E O POTENCIAL
USO TERAPÊUTICO COM ÊNFASE NO TRATAMENTO DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Tabach

São Paulo, ____ de _____ de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Conceito Final

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus por ter me concedido a vida com muita saúde, dedicação e conhecimento para dissertação e apresentação do meu Trabalho de Conclusão de Curso.

Agradeço também a essa planta maravilhosa, a *Cannabis*, que mesmo com tanto preconceito, já mostrou seu potencial terapêutico e medicinal de variadas maneiras.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais por todo apoio no decorrer do curso de graduação, por sempre estarem ao meu lado. Sem eles, eu nada seria. Dona Marcella e Seu Cláudio, amor eterno por vocês.

Agradeço ao meu professor e espetacular orientador Ricardo Tabach, me ajudou em todos os processos e me mostrou que tudo pode ser possível, se estivermos prontos para realizar.

Legalize já, legalize já!

Porque uma erva natural não pode te prejudicar.

Planet Hemp, 1995

RESUMO

A *Cannabis* é uma planta conhecida pelas suas propriedades terapêuticas, uso recreativo e ritualístico desde os primórdios da humanidade e nos últimos anos tem sido observado um aumento no número de trabalhos pré-clínicos e clínicos, indicando um grande potencial terapêutico da planta. Desta forma, esse trabalho teve como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica, incluindo o seu potencial terapêutico com ênfase no tratamento da COVID-19. Foram utilizados artigos científicos disponíveis nas principais plataformas de pesquisa, além de outras fontes digitais como portais e sites. Aspectos históricos, botânicos e farmacológicos da *Cannabis* foram descritos, além dos efeitos na síndrome respiratória (SARS-CoV-2). Apesar dos resultados bastante favoráveis, novos estudos são necessários para confirmar, de forma substancial, o potencial terapêutico nas patologias envolvendo o sistema respiratório, mais especificamente na SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Canabinóides, *Coronavírus*, Pandemia, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Cannabis is a plant known for its therapeutic properties, recreational and ritualistic use since the dawn of humanity and in recent years an increase in the number of preclinical and clinical studies has been observed, indicating a great therapeutic potential of the plant. In this way, this work had as main objective to carry out a bibliographical review, including its therapeutic potential with emphasis on the treatment of COVID-19. Scientific articles available on the main research platforms were used, in addition to other digital sources such as portals and websites. Historical, botanical and pharmacological aspects of *Cannabis* were described, in addition to the effects on respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Despite the very favorable results, further studies are needed to substantially confirm the therapeutic potential in pathologies involving the respiratory system, more specifically in SARS-CoV-2.

Keywords: Cannabinoids, *Coronavirus*, Pandemic, SARS-CoV-2.

Lista de Figuras e Quadros

Figuras

Figura 01: Macrofósseis identificados como <i>Cannabis</i>	14
Figura 02: Aspectos morfológicos da <i>Cannabis sativa L.</i>	17
Figura 03: Estrutura química do CBD	19
Figura 04: Estrutura química do THC	20
Figura 05: Estrutura química do CBN	20
Figura 06: Estrutura química do CBC	21
Figura 07: Cemitério de Jirzankal	27
Figura 08: Estrutura do vírus da SARS-CoV-2	38

Quadros

Quadro 01: Classificação botânica da <i>Cannabis</i> (2016)	15
Quadro 02: Artigos que descrevem os efeitos da <i>Cannabis</i> no tratamento da COVID-19	24

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBC	Cannabicromeno
CBD	Canabidiol
CBL	Canabicitolol
CBN	Canabinol
CB1	Canabinóide Tipo 1
CB2	Canabinóide Tipo 2
CFM	Conselho Federal de Medicina
COVID-19	Doença do <i>Coronavírus</i>
cpDNA	DNA dos Cloroplastos
DOU	Diário Oficial da União
DPOC	Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas
ECDD	Expert Committee on Drug Dependence
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IRA	Infecções Respiratórias Agudas
IRE1	Enzima que Requer Inositol
IVRI	Infecções nas Vias Respiratórias Inferiores
IVRS	Infecções nas Vias Respiratórias Superiores
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
mRNA	RNA Mensageiro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organizações das Nações Unidas
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Causada por <i>Coronavírus 2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
THC	Tetraidrocanabinol
TRPA1	Canal Catiônico de Potencial Receptor Transitório 1 da Subfamília A
TRPV1	Canal Catiônico de Potencial Receptor Transiente 1 da Subfamília V

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Distribuição	14
1.2 Taxonomia da <i>Cannabis</i>	15
1.3 Morfologia da <i>Cannabis</i>	16
1.4 Componentes químicos da <i>Cannabis</i>	17
1.4.1 Canabidiol (CBD)	18
1.4.2 Tetraidrocanabinol (THC).....	19
1.4.3 Canabinol (CBN).....	20
1.4.4 Cannabicromeno (CBC).....	20
2 OBJETIVO.....	22
3 METODOLOGIA.....	23
4 RESULTADOS	24
5 DESENVOLVIMENTO	25
5.1 Uso da <i>Cannabis</i> por civilizações antigas.....	25
5.2 Classificação da <i>Cannabis</i> pelas agências reguladoras	28
5.2.1 Convenção de 1961	29
5.2.2 Convenção de 1971	30
5.2.3 Convenção de 1988	30
5.2.4 <i>Cannabis</i> e a Organização Mundial da Saúde.....	30
5.2.5 <i>Cannabis</i> e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	31
6 SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS.....	33
6.1 Principais síndromes respiratórias	33
6.1.1 Infecções respiratórias agudas	33
6.1.1.1 Bronquite aguda.....	33
6.1.1.2 Faringite	34
6.1.1.3 Gripe	34
6.1.1.4 Pneumonia	35
6.1.1.5 Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).....	35
6.1.2 Infecções respiratórias crônicas.....	36
6.1.2.1 Asma.....	36
6.1.2.2 Doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC).....	36
6.1.2.3 Rinite.....	36
6.1.2.4 Sinusite	37
6.1.2.5 Tuberculose	37

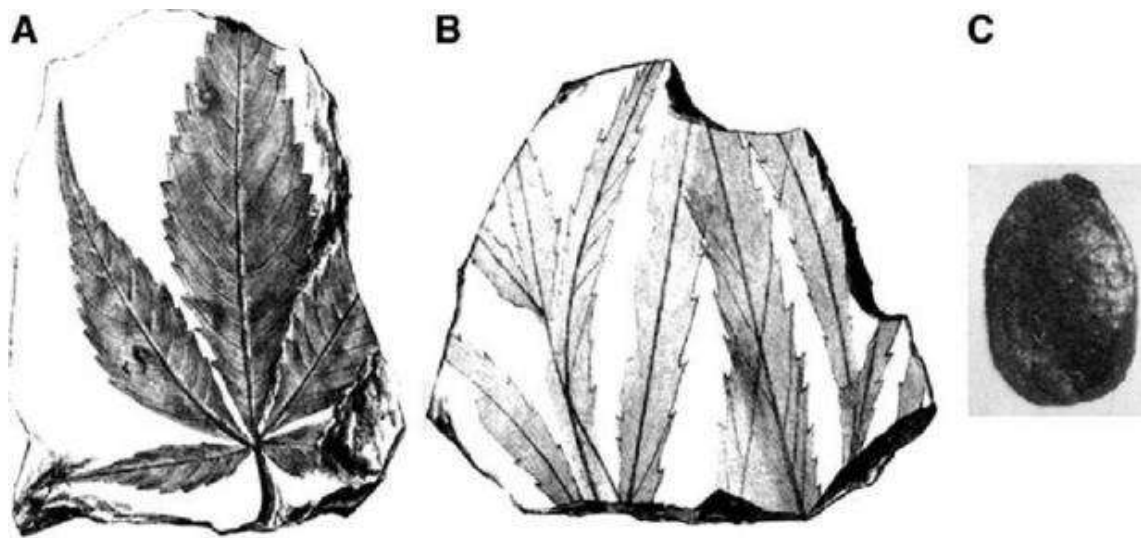
7 SARS-CoV-2 (SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE CAUSADA POR CORONAVÍRUS 2)	37
8 OUTRAS UTILIZAÇÕES DA CANNABIS.....	39
9 USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA SARS-CoV-2	40
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis*, conhecida popularmente como maconha, teve o seu primeiro nome derivado do grego “kánnabis”, originária de idiomas dos povos antigos (Citas). Em latim, *Cannabis* tem como significado cânhamo e pertence ao gênero monotípico da família das Cannabaceae e *sativa*, que significa plantada ou semeada, podendo indicar a espécie e a natureza da planta.¹

O gênero *Cannabis* não possui um registro fóssil impresso marcante. Em 1883 foi encontrado um fóssil na Alemanha chamado de *Cannabis oligocaenica*, que não foi datado, mas seu epíteto de espécie refere-se à época Oligoceno. Em 1969 foi descrita e ilustrada uma imagem da *Cannabis* sp. da época do Mioceno encontrada na Sibéria e foi atribuído ao *H. lupulus*, depois o mesmo reidentificado, como uma espécie extinta de *H. irtyschensis*. Foram descritos três outros *Humulus* como extintos.² Em 1982 foi identificada uma semente fóssil como *Cannabis* sp. na Bulgária. O fóssil foi datado para a "idade Pontiana", 7,3-5,3 milhões de anos atrás, que é o fim da época Mioceno.² Na figura 01 encontram-se microfósseis identificados como *Cannabis*.

Figura 01 – Macrofósseis identificados como *Cannabis*. (A, B) São de Friedrich e (C) é de Palamarev.



Fonte: (A, B) reproduzido de publicação cujos direitos autorais tenham expirado; (C) reproduzido por cortesia de Vladimir Bozukov, Academia Búlgara de Ciências.

1.1 Distribuição

Em 2013 foi construída uma árvore filogenética de máxima verossimilhança usando sequências de DNA dos cloroplastos (cpDNA). Foi estimado que *Humulus* e *Cannabis* divergiram de um ancestral comum de 27,8 milhões de anos atrás e *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* divergiram há 1,05 milhões de anos atrás, mas esses dados não foram publicados, pois os táxons diferem em apenas um sítio de nucleotídeo. Cada espécie ocupa uma área geográfica indígena, sua área nativa.²

O centro de origem da *Cannabis* foi atribuído à Ásia Central, principalmente com base em dados de distribuição de plantas do tipo selvagem. Um estudo de sementes subfósseis em sítios arqueológicos também serviu como evidência de cultivo. O pólen mais antigo de *Cannabis* foi datado há 19,6 milhões de anos atrás no noroeste da China. Esses dados convergem para o nordeste do Planalto Tibetano, que foi deduzido como o centro de origem da *Cannabis*, nas proximidades do Lago Qinghai. A partir daí a *Cannabis* se dispersou, primeiro para o oeste (Europa há 6 milhões de anos atrás) e depois para o leste da China há 1,2 milhões de anos atrás. O pólen de

Cannabis na Índia apareceu há 32,6 mil anos. A evidência arqueológica mais antiga foi encontrada no Japão, 10.000 a.C, seguido pela China.³

1.2 Taxonomia da *Cannabis*

A *Cannabis sativa* L. pertencente à família Cannabaceae foi inicialmente catalogada em 1753 por Carl von Linné no “Species Plantarum” e atualmente possui duas subespécies e quatro variedades catalogadas na botânica.⁴

O nome *Cannabis* pode ser usado para qualquer planta deste gênero, já que existe dificuldade para se determinar as diferenças morfológicas e químicas entre elas, pois apresentam muitas alterações influenciadas pelo ambiente onde são cultivadas.⁵ No quadro 01, a seguir, encontra-se a classificação da *Cannabis*.

Quadro 01 – Classificação botânica da *Cannabis* segundo o United States Department of Agriculture (2016)

Espécie	<i>Cannabis sativa</i> L.
Reino	Plantae (planta)
Sub-reino	Tracheobionta (planta vascular)
Subdivisão	Spermatophyta (planta com sementes)
Divisão	Magnoliophyta (planta com flores)
Classe	Magnoliopsida (Euicotiledônea)
Subclasse	Hamamelididae
Ordem	Urticales
Família	Cannabaceae
Gênero	<i>Cannabis</i> L.
Espécie	<i>Cannabis sativa</i> L. Subespécies: <i>sativa</i> , <i>indica</i> , <i>ruderalis</i> , <i>spontanea</i>

Fonte: United States Department of Agriculture, 2016. (Adaptado)

1.3 Morfologia da *Cannabis*

A *Cannabis* tem um ciclo anual e pode ser classificada como uma eudicotiledônia dioica, possuindo dimorfismo sexual e com sexos separados. Pode vir a ocorrer casos de monoicas, a mesma planta com os dois sexos, geralmente conhecida como hermafroditas, induzida por fatores de estresse ou intrínseco. Tem um tronco rígido onde se inserem os ramos com folhas opostas e dispostas em pares alternados e apresenta filotaxia oposta cruzada, sendo que durante a fase reprodutiva pode apresentar filotaxia alternas nas pontas dos ramos.⁴

A raiz é branca, axial e perpendicular; o caule do tipo haste, herbáceo, fino e ereto, é oco e de superfície pilosa, com formato um pouco quadrangular; as folhas são simples, lanceoladas, com ápice acuminado e base atenuada acuneada com bordas serreadas e de tamanho variável; os frutos são do tipo aquênio, ovalados e ligeiramente achatados, medem 3-6 mm de comprimento por 2-4 mm de largura, sua cor varia entre marrom, cinza, verde, bege e creme que são envolvidos por um cálice persistente de aparência rugosa.⁶ Na figura 02 encontram-se os aspectos morfológicos da *Cannabis*

Figura 02 – Aspectos morfológicos da *Cannabis sativa* L.



Fonte: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODOC), 2019.

- | | |
|--|---|
| A Inflorescência da planta masculina (estaminada) | 7 Flor pistilada mostrando o ovário (corte longitudinal) |
| B Planta feminina frutífera (pistilada) | 8 Semente (aquênio) com bráctea |
| 1 Flor estaminada | 9 Semente sem bráctea |
| 2 Estames (antera e filamento curto) | 10 Semente (vista lateral) |
| 3 Estames | 11 Semente (seção transversal) |
| 4 Grãos de pólen | 12 Semente (seção longitudinal) |
| 5 Flor pistilada com bráctea | 13 Semente sem pericarpo (descascada) |
| 6 Flor pistilada sem bráctea | |

1.4 Componentes químicos da *Cannabis*

Foram identificadas ao longo dos anos propriedades medicinais e psicotrópicas de variados constituintes químicos das inúmeras classes de produtos naturais da planta, incluindo monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, esteroides e compostos nitrogenados, além de canabinóides, que são os metabólitos com importância toxicológica. Canabidiol (CBD) é um dos canabinóides encontrado na *Cannabis*

composto por hidrogênio e hidróxido, não possuindo propriedades psicoativas. Foi o primeiro componente químico a ser sintetizado e identificado na planta por Roger Adams em 1940 na Universidade de Illinois. Embora Adams tenha identificado o CBD, não descreveu sua composição química, fazendo com que o mesmo não fosse elucidado até 1963.⁷

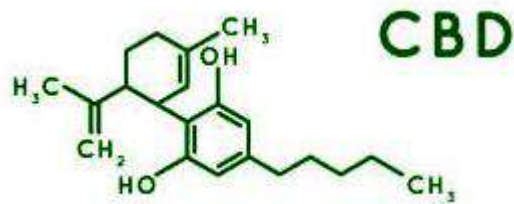
1.4.1 CBD

O CBD tem seu efeito ao interagir com o sistema endocanabinóide, importante aliado da regulação e equilíbrio de processos fisiológicos no corpo humano que oferece as condições naturais para o organismo receber as propriedades terapêuticas da Cannabis.⁸

O sistema é formado pelos receptores específicos nas células do cérebro e do corpo, são eles: Canabinóide Tipo 1 (CB1), predominantemente localizado nos neurônios e nas células gliais, também encontrado no hipocampo, hipotálamo, áreas de associação do córtex cerebral, substância negra e vias dopaminérgicas; e o Canabinóide Tipo 2 (CB2), encontrado principalmente no sistema imune, como: baço, tonsilas, medula óssea, leucócitos, terminais nervosos periféricos e micróglia.⁸

As interações provocadas pelos receptores CB1 e CB2 são influenciadas tanto pelo nível de expressão e eficiência de sinalização dos receptores canabinóides, quanto pela liberação contínua de canabinóides endógenos. Na figura 03 encontra-se a estrutura química do CBD.⁸

Figura 03 – Estrutura química do CBD.



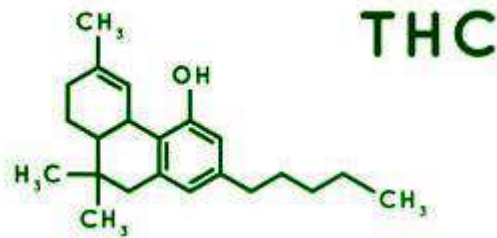
Fonte: The Green Hub (Adaptado)

1.4.2 Tetraidrocanabinol (THC)

O THC, ou Δ^9 -THC, Δ^9 -Tetraidrocanabinol, delta-9-tetraidrocanabinol é um composto da família dos fenóis que contêm carbono, oxigênio e hidrogênio, conhecido por ser o principal componente químico da *Cannabis*. Foi substanciado a primeira vez por Raphael Mechoulam, Yechiel Gaoni e Habib Ederly em 1964 no Instituto Weizmann em Israel, através da extração de haxixe (extração feita a partir dos tricomas da planta) com éter de petróleo, seguido de repetidas cromatografias.⁹

No THC são encontradas as principais propriedades psicoativas da planta e sua concentração está diretamente ligada aos seus efeitos no sistema nervoso central (SNC). A concentração dessa substância pode variar de acordo com o cultivo da planta, como por exemplo, fertilidade do solo, clima, temperatura, luminosidade, nutrientes e água, podendo alcançar diferentes níveis de THC, variando entre 0,5% e mais de 40%. Outros fatores que também podem influenciar e alterar os níveis de THC na planta da *Cannabis* são o estágio de desenvolvimento, época de colheita, secagem da planta, parte utilizada do vegetal e armazenamento. Na figura 04 encontra-se a estrutura química do THC.⁹

Figura 04 – Estrutura química do THC.

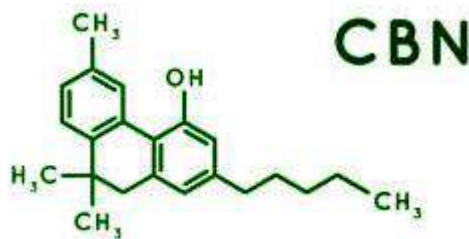


Fonte: The Green Hub (Adaptado)

1.4.3 Canabinol (CBN)

Estudado pela primeira vez por Robert Sidney Cahn em 1930, o CBN é um canabinoide composto por oxigênio e hidrogênio derivado da oxidação do THC e pode ser considerado parcialmente psicoativo, já que contém baixos níveis de THC e está presente em maiores quantidades nas folhas envelhecidas da planta. O mesmo também pode interagir com menor afinidade pelos receptores CB1 e CB2. O CBN tem potencial antiinflamatório, antibacteriano, anticonvulsivo, analgésico e indutor do sono. Na figura 05 encontra-se a estrutura química do CBN.¹⁰

Figura 05 – Estrutura química do CBN.



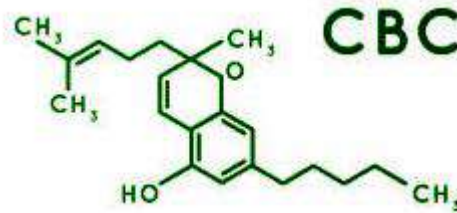
Fonte: The Green Hub (Adaptado)

4.1.4 Cannabicromeno (CBC)

O CBC é um canabinoide descoberto em 1966, composto por oxigênio, não psicoativo e que atua nos receptores do Canal Catiônico de Potencial Receptor Transiente 1 da

Subfamília V (TRPV1) e no Canal Catiônico de Potencial Receptor Transitório 1 da Subfamília A (TRPA1), interferindo na capacidade do sistema endocanabinóide do organismo. O CBC pode aumentar os efeitos antiinflamatórios e antioxidantes do CBD. Na figura 06 encontra-se a estrutura química do CBC.¹¹

Figura 06 – Estrutura química do CBC.



Fonte: The Green Hub (Adaptado)

Foram identificados até 2015 mais de 750 constituintes químicos da *Cannabis* e mais de 100 são classificados como canabinóides. Após a descoberta do THC em 1964, muitos ensaios clínicos foram realizados para se determinar sua eficácia como analgésico, antiemético, antidepressivo, supressor/estimulante de apetite para tratamento de glaucoma e na quimioterapia, entre outras aplicações.¹²

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais características e potencial uso medicinal e terapêutico da *Cannabis*, principalmente no tratamento das síndromes respiratórias, incluindo a SARS-CoV-2.

3 METODOLOGIA

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi realizado a partir de um levantamento bibliográfico feito nas bases de dados digitais: Google Acadêmico, Scielo, Science Direct, Pubmed e Web of Science, por meio das seguintes combinações de palavras descritas, nos idiomas português e em inglês: *Cannabis*, canabidiol, canabinóides, COVID-19, maconha, marijuana, SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda, tetraidrocanabinol. Além disso foram utilizadas também publicações de outras fontes digitais como portais e sites para complementar as informações da revisão bibliográfica, consistindo em uma extensa análise dos artigos, no total foram oito artigos e monografias selecionados e analisados, publicados entre os anos de 2020 e 2021.

4 RESULTADOS

No quadro 02 a seguir estão relacionados os principais artigos descrevendo a utilização da *Cannabis* no tratamento da COVID-19.

Quadro 02 – Artigos que descrevem os efeitos da *Cannabis* no tratamento da COVID-19

Autor	País	Título	Objetivo	Resultados
Hesam et al. (2020)	EUA	Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA	Avaliar se o CBD pode reduzir a tempestade de citocinas e tratar a síndrome do desconforto respiratório agudo, estudo experimental.	Reestabeleceu homeostase, reduziu presença de neutrófilos, aumentou o nível de linfócitos e monócitos.
Raj et al. (2020)	Coréia do Sul	Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and <i>in vitro</i> approaches	Estimar a atividade antiviral de canabinóides contra o <i>coronavírus</i> , foi realizado experiências <i>in silico</i> e <i>in vitro</i> .	O CBD e o THC são potenciais moléculas antivirais, bloqueiam o procedimento de tradução viral inibindo a SARS-CoV-2 e também reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias nas células pulmonares.
Nguyen et al. (2021)	Japão	Cannabidiol Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Promotes the Host Innate Immune Response	Verificar se o CBD e seu metabólito ativo, 7-OH-CBD podem ser potenciais agentes preventivos em tratamentos terapêuticos para SARS-CoV-2 em estágios iniciais de infecção.	Inibe e bloqueia a replicação do vírus nas células epiteliais do pulmão, induz a expressão do interferon, regulando a sinalização antiviral e regula a ativação de fibroblastos e miofibroblastos em pacientes já recuperados.
Rossi et al. (2020)	Itália	Cannabinoid Receptor Type 2: A Possible Target in SARS-CoV-2 (CoV-19) Infection?	Avaliar o receptor CB2 como um alvo terapêutico na pandemia da COVID-19.	Controla a inflamação através da redução de citocinas e aumenta as propriedades imunológicas das células. O receptor CB2 tem efeito imunossupressor, reduz a proliferação de células imunes e aumenta a produção de anticorpos.
Malinowska et al. (2021)	Suíça	Opportunities, Challenges and Pitfalls of Using Cannabidiol as an Adjuvant Drug in COVID-19	Vantagens e desvantagens do CBD como potencial agente para o tratamento da COVID-19.	Promoveu a melhoria da função pulmonar e reduziu a inflamação em pacientes experimentais de LPA, asma, hipertensão pulmonar e lesão pulmonar induzida pelo cérebro na lesão hipóxico isquêmica, auxiliou na melhoria das funções pulmonares: troca gasosa, saturação do oxigênio no sangue e na redução de obstrução das vias aéreas através de alérgenos. Em condições " <i>in vitro</i> ", relaxou as artérias pulmonares.
Esposito et al. (2020)	Itália	The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic	Considerar o potencial de limitar a gravidade e a progressão da doença através do CBD.	Altos teores de canabinóides reduziram a expressão dos principais receptores da via de instalação da infecção pelo vírus.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Uso da *Cannabis* por civilizações antigas

A *Cannabis* está entre as primeiras plantas cultivadas pelos seres humanos e em 2737 a.C foi datado o primeiro apontamento do uso da *Cannabis* como medicinal na China pelo imperador Shen-Nung. O mesmo prescrevia a planta para tratamento de algumas doenças, como: dores reumáticas, problemas intestinais, malária, constipação e distúrbios do sistema reprodutor feminino.¹³

Muito do que se sabe hoje já constava em documentos da cultura milenar indiana entre 2000 - 1000 a.C, como “Dravya Gunas” e “Sushruta-samhita”, da Medicina Ayurvédica. A planta foi usada para inúmeras funções, tais como: analgésica (nevralgia, dor de cabeça, dor de dente), anticonvulsivante (epilepsia, tétano, raiva), hipnótica, tranquilizante (ansiedade, mania, histeria), anestésica, antiinflamatória (reumatismo e outras doenças inflamatórias), como antibiótico (uso tópico na pele, infecções, erisipela, tuberculose), antiparasitárias (internos e vermes externos), antiespasmódica (cólicas, diarreia), digestiva, estimulante do apetite, diurética, afrodisíaca, antitussígena e expectorante (bronquite, asma).¹⁴

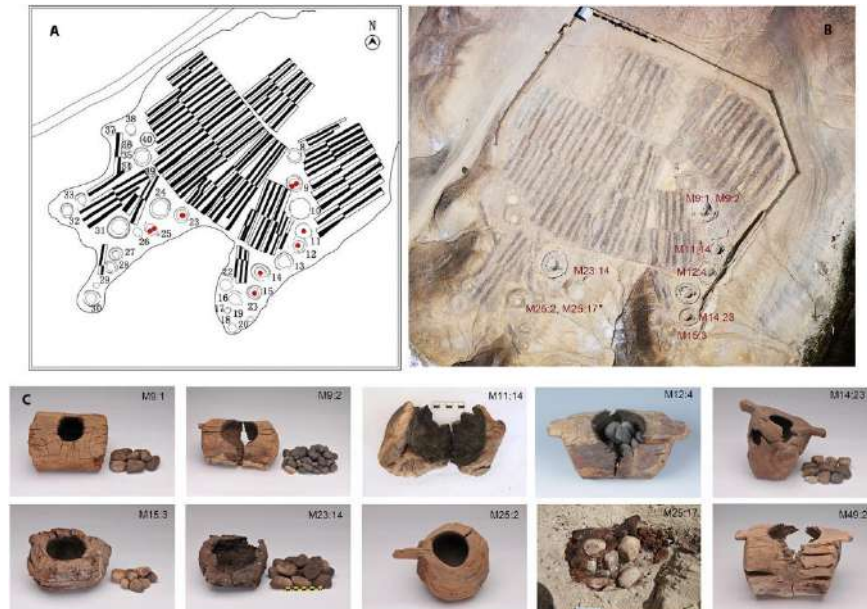
Na Índia a *Cannabis* sempre se manteve lado a lado com a religião, mais especificamente do xamanismo e do hinduísmo, e isso fez com que fosse atribuído valor sagrado à planta, que também era muito divulgada como medicamento e droga recreativa. Os seus princípios psicoativos eram bem conhecidos devido ao modo de preparo da planta, sendo eles: o “Charas”, que seria somente obtido através da resina da *Cannabis*, feito a partir dos restos vegetais da planta ainda fresca e utilizava-se apenas as mãos para manipular, produzindo uma espécie de haxixe. “Ganja”, preparo das flores para defumação e “Bhang”, uma bebida que era feita com leite, algumas especiarias e folhas e flores das plantas pistiladas da *Cannabis*. Esse líquido era utilizado pelos guerreiros hindus antes das batalhas para não temer o inimigo e acalmar os nervos, enquanto os casais recém-casados aproveitavam esta preparação como um afrodisíaco natural, para aumentar a sua libido.^{14,15} “Bhang” também é muito associada ao deus Shiva, acredita-se que ele fazia o uso da bebida para acalmar a

mente, concentrar-se em seu interior através de meditações, purificar o corpo e fazer proveito de seus poderes divinos. A bebida é muito tradicional e utilizada em festivais da Índia, como “Holi” (Festival das Cores), “Maha Shivaratri” (A Grande Noite de Shiva) e “Janmashtami” (Nascimento de Krishna), sendo consumida para facilitar a comunicação com a divindade.¹⁵

Em 2016 foi descoberta uma mortalha funerária de *Cannabis*, com treze plantas dessecadas, no Cemitério de Jiayi em Turpan, uma cidade localizada no noroeste da China, datando entre 800 - 400 a.C. Já entre 440 - 430 a.C, foi escrita a obra “As Histórias” por Heródoto, um historiador e geógrafo grego, que descrevia como as pessoas do primeiro milênio na região das Estepes Euroasiáticas podiam fumar *Cannabis*. De acordo com esta obra, o povo triturava a planta com sementes em uma tigela e queimava com pedras quentes para se purificar em um banho de vapor, como um braseiro. Heródoto também descreveu que a colheita se espalhou devido ao povo nômade (Citas), que usava a fumaça da *Cannabis* como um ritual de limpeza após o enterro.^{16,17}

Um pouco antes, em 2013, arqueólogos chineses foram até o Cemitério de Jirzankal no Planalto de Pamir e encontraram mais de trinta tumbas. Fizeram a exumação de oito e todas as amostras coletadas destas tumbas e identificadas como sendo de 538 – 348 a. C. As amostras continham a presença de CBN, CBD e CBC, componentes da *Cannabis*.¹⁶ Um dos principais motivos de não terem encontrado o THC, componente psicoativo da planta, é pelo fato de que talvez as comunidades da época cultivavam uma espécie distinta da que não possuía consideráveis níveis deste composto. Na figura 07 encontra-se o Cemitério de Jirzankal.

Figura 07 – Cemitério de Jirzankal. (A) Vista em planta da zona B do Cemitério de Jirzankal; (B) vista aérea da zona B; (C) 10 braseiros de madeira escavados do cemitério. Os pontos vermelhos em (A) referem-se aos túmulos contendo braseiros de madeira.



Fonte: Instituto de Arqueologia, Academia Chinesa de Ciências Sociais

Antes mesmo da Era Cristã, as fibras do caule eram utilizadas pelos chineses para fabricação de cordas, papéis e tecidos. Têxteis e papéis foram encontrados no túmulo do Imperador Wu de Han em 104 - 87 a.C.¹⁴

No início da Era Cristã, Hua Tuo, fundador da cirurgia chinesa fez uma fórmula anestésica e a chamou de “mafeisan” que significa: “pó de *Cannabis* fervido”, que era composto por folhas trituradas de *Cannabis* com vinho e auxiliava durante procedimentos cirúrgicos. Evidências datadas de 220 - 206 d.C indicam que as sementes de *Cannabis* eram utilizadas como importante alimento desde a Dinastia do Imperador da China.¹⁴

Em 1464 na Índia, a *Cannabis* foi descrita pela primeira vez para tratamento de epilepsia pelo médico Ibn al-Badri, na época professor da faculdade de medicina de Calcutá.¹⁸

Em 1554, o greco-romano Pedanius Dioscorides, também médico, criou uma farmacopeia chamada “De Matéria Médica”, que era a principal fonte de informação para drogas medicinais na época, todas de origem vegetal. Entre as várias

substâncias descritas em sua obra estava a *Cannabis*, indicada para dores fortes nas articulações e nos processos inflamatórios.¹⁹

Em 1578 foi finalizada a primeira edição do livro “Pen Tsao Kang Mu” que era um “Compêndio de Matéria Médica”, escrito pelo chinês Li Shizhen, um fitoterapeuta, naturalista, farmacologista, acupunturista e médico. Durante sua vida foram desenvolvidos vários métodos com a finalidade de catalogar os componentes de ervas e medicamentos para tratamento das mais variadas doenças. O livro possuía a descrição de 1.800 plantas e ervas encontradas no mundo todo para fins medicinais. Uma das frases do livro dizia que os efeitos da *Cannabis* “se tomado em excesso produzirá visões de demônios e a longo prazo, faz com que a pessoa se comunique com os espíritos”.¹⁴ Apesar dessa frase citada no livro, não há muitas referências de que a planta era utilizada como alucinógeno nos antigos textos chineses. Uma das possíveis explicações é que ela estava associada ao xamanismo. Durante a Dinastia de Wu de Han (206 - 220 d.C) a religião começou a decair na China, mas o xamanismo ainda era comum nas tribos nômades do norte do país, o que pode ter contribuído para sua disseminação em direção à Ásia Central e Ocidental e à Índia.¹⁴

A história do Brasil está ligada a *Cannabis* desde a chegada das caravelas portuguesas em 1500, pois embarcações tinham suas velas e cordames feitos pelas fibras da planta, o cânhamo. As sementes foram trazidas por escravos africanos que também estavam nas embarcações, e assim o cultivo da *Cannabis* espalhou-se através dos índios, e era utilizada tanto para uso recreativo, quanto para uso medicinal.¹⁹

5.2 Classificação da *Cannabis* pelas agências reguladoras

De 1961 até 1988 foram executadas no âmbito das Organizações das Nações Unidas (ONU) pelo *Expert Committee on Drug Dependence* (ECDD), traduzido como Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas, três convenções internacionais do controle de drogas a saber: Convenção Única sobre Estupefacientes, 1961;

Convenção Sobre Substâncias Psicotrópicas, 1971 e Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas, 1988.²⁰

O ECDD é um órgão consultivo científico independente da Organização Mundial da Saúde (OMS) que, com base na avaliação científica, risco potencial para a saúde e benefício terapêutico, recomenda a programação adequada de substâncias psicoativas dentro das convenções internacionais sobre drogas.²¹

As duas primeiras convenções tiveram como objetivo sistematizar as medidas de controle internacional com a finalidade de assegurar a disponibilidade de drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas para uso médico e científico e prevenir sua distribuição por meios ilícitos, incluindo também medidas gerais sobre o tráfico e o abuso de drogas. A terceira tinha como objetivo limitar o acesso a produtos químicos precursores utilizados na fabricação de medicamentos.²²

5.2.1 Convenção de 1961

A Convenção Única sobre Estupefacientes de 1961 entrou em vigor em 1964 e substituiu vários tratados anteriores, mas ainda assim continha algumas obrigações dos mesmos. A convenção constituía como sua finalidade o uso limitado destas substâncias para fins medicinais e científicos, a necessidade de se obter prescrições para uso médico, licença para fabricantes e distribuidores, autorização de importação e exportação, cotas que limitam a quantidade utilizada, limitação na acumulação de estoques, manutenção de registros, segurança e inspeção. A *Cannabis* foi incluída na lista I dessa convenção, em que eram encontrados medicamentos sujeitos a dependência e a produzir efeitos nocivos, com uso terapêutico potencial; e na lista IV, que descreve substâncias que são particularmente suscetíveis a dependência e que produzem efeitos nocivos com pouco ou nenhum uso terapêutico.²³

5.2.2 Convenção de 1971

A Convenção Sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 entrou em vigor em 1976, e foi uma reação à expansão e diversificação do espectro do abuso de drogas, tendo como finalidade o uso limitado para fins medicinais e científicos, a necessidade de prescrições para uso médico, obtenção de licença para fabricantes e distribuidores, autorização de importação e exportação, além da manutenção de registros, segurança e inspeção. A Convenção Única sobre Estupefacientes de 1961 foi alterada por esta de 1971, principalmente em relação ao uso de entorpecentes.²⁴

5.2.3 Convenção de 1988

A Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas de 1988, por sua vez, tinha como finalidade o que já foi descrito nas Convenções anteriores e conseqüentemente criou diversificadas formas de controle de muitas drogas sintéticas, por um lado, examinando o seu potencial de criar dependência, e por outro lado, o eventual uso terapêutico.²²

No Brasil, as Convenções foram ratificadas respectivamente, por meio do Decreto nº 54.216, de 27 de agosto de 1964, Decreto nº 79.388, de 14 de março de 1977 e pelo Decreto nº 15, de 26 de junho de 1991.

5.2.4 *Cannabis* e a Organização Mundial da Saúde

De 4 a 7 de junho de 2018, o ECDD da OMS reuniu-se e realizou uma revisão da *Cannabis* e de todas as substâncias relacionadas que estavam sujeitas a medidas internacionais de controle para avaliar os danos na saúde pública e seu valor terapêutico. O ECDD informou que alguns medicamentos derivados da planta, como o CBD, não têm potencial psicoativo, mas têm benefícios significativos para a saúde e, portanto, não devem estar sob controle internacional. O Comitê passou a revisar

cientificamente a *Cannabis* e produtos derivados da planta e fez uma série de recomendações que controlariam mais efetivamente as preparações de *Cannabis* com altos níveis de THC.²⁵

Em janeiro de 2019, o então diretor geral da OMS, Tedros Ghebreyesus, fez recomendações à ONU para atualizar o controle de *Cannabis* e substâncias relacionadas. As novas recomendações refletem o papel terapêutico dos medicamentos com a planta na sua composição, prevenindo o uso indevido e outros danos relacionados à saúde pública que podem surgir decorrente do uso inadequado de *Cannabis*.²¹

No dia 2 de dezembro de 2020 a *Cannabis* saiu da lista IV da Convenção de 1961, pois foi aprovada pelo ECDD a reclassificação da planta e da resina derivada para substâncias que não são perigosas segundo a recomendação da OMS, reconhecendo as propriedades terapêuticas e o seu uso medicinal.²⁶

5.2.5 *Cannabis* e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

De maio de 2014 a janeiro de 2015, a ANVISA recebeu muitos pedidos das famílias de pacientes que necessitavam do óleo de CBD para auxiliar no tratamento de epilepsia, uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, decorrente de descargas cerebrais anormais.²⁷ Já no dia 11 de dezembro de 2014, o Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou o uso compassivo do CBD para o tratamento de epilepsias de crianças e adolescentes refratárias aos tratamentos convencionais. Essa decisão fez parte da Resolução CFM no nº 2.113/2014, publicada no Diário Oficial da União (DOU).²⁸ Desde então excepcionalmente passou a ser liberada a importação do medicamento possuindo o CBD na sua composição. O pedido de autorização para importação era necessário, pois medicamentos sem registro no país não continham informações de eficácia e segurança registrados pela ANVISA, e naquele período, podia demorar até 75 dias para a chegada do medicamento.²⁷ A regra que detalhou os critérios da aplicação do CBD para fins terapêuticos no país vetou a prescrição da *Cannabis* “*in natura*” e informou que o grau de pureza da substância e a sua apresentação deveriam ser determinadas pela

ANVISA.²⁸ No dia 14 de janeiro de 2015, a ANVISA decidiu remover o CBD da lista F2 de substâncias psicotrópicas proibidas no Brasil e reclassificá-lo como substância sujeita a controle especial, fazendo parte da lista C1. Foi a primeira vez que a mesma reconheceu o uso terapêutico de uma substância derivada da *Cannabis* e, com essa decisão, foi possível o aproveitamento da planta em pesquisas sobre seu potencial terapêutico e, sendo assim, foi autorizada a produção de medicamentos à base de CBD no Brasil.²⁷

Em 2016 foi a vez do THC ser autorizado para fins medicinais pela ANVISA e a resolução 17/2015 estabeleceu critérios e procedimentos para a importação de produtos à base de CBD em associação com outros canabinóides, como o THC, que deveria possuir teor inferior ao CBD, sujeitos à avaliação.²⁹

Em Brasília nos dias 28 e 29 de março de 2019 ocorreu o “Fórum sobre a Maconha - causas, consequências e prevenção”, realizado pelo CFM. O relator da Resolução no nº 2.113/2014, conselheiro Emmanuel Fortes, declarou que uma possível atualização da resolução seria baseada no avanço da ciência, levando em consideração isolamento das substâncias CBD e THC.³⁰ Desde o dia 2 de outubro de 2019, o procedimento para importação foi facilitado e pôde ser feito através do Portal de Serviços do Governo Federal. Para conseguir autorização da importação de produtos derivados da *Cannabis* é necessário ter prescrição de um profissional legalmente habilitado. A proibição do plantio da *Cannabis* em solo brasileiro, por outro lado, fez com que os medicamentos à base da planta se tornassem de elevado custo.³¹ No dia 8 de junho de 2021, a comissão especial da Câmara dos Deputados aprovou um parecer favorável à legalização do cultivo no Brasil, exclusivamente para fins medicinais, veterinários, científicos e industriais. O plantio pôde ser feito apenas por pessoas jurídicas (empresas, associações de pacientes ou organizações não governamentais).³² Desde o mês de outubro de 2021, a ANVISA simplificou as regras para importação de produtos à base de CBD. Antes a avaliação era feita por mais de uma área técnica e tornava o processo lento, a partir dessa simplificação a análise passou a ser feita somente por uma área técnica, com aprovação automática para medicamentos já previstos em uma lista, com tempo de espera ao redor de 5 dias.³³

6 SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS

As doenças respiratórias estão entre as infecções de maior índice de morbimortalidade do mundo e podem ser caracterizadas por infecções, irritações e inflamações que causam obstrução da passagem do ar, dificultando a respiração. Ocorre no trato respiratório superior e inferior, afetando as vias nasais, faringe, laringe, traqueia, pulmões, brônquios, alvéolos e diafragma.³⁴

As infecções nas vias respiratórias superiores (IVRS) são mais frequentes, porém raramente promovem o risco de vida, já as infecções nas vias respiratórias inferiores (IVRI) são responsáveis por doenças mais graves, como gripe, tuberculose, bronquiolite e pneumonia, que contribuem para a mortalidade provocada pelas infecções respiratórias agudas (IRA). Geralmente são causadas por vírus, contudo existem outros agentes causadores, tais como patógenos e bactérias podendo apresentar, em alguns casos, infecções mistas causadas por mais de um agente.³⁴

6.1 Principais síndromes respiratórias

As síndromes respiratórias podem ser agudas, que se estabelecem rapidamente, têm tratamento de curta duração e são curadas em até três meses. E crônicas, que iniciam gradualmente, exigindo a utilização de medicamentos e de tratamentos prolongados, durando mais de três meses, sendo algumas de origem genética.³⁵

6.1.1 Infecções respiratórias agudas

6.1.1.1 Bronquite aguda

É uma inflamação que gera acúmulo de muco nos brônquios, geralmente provocada por uma infecção das vias aéreas superiores, sendo mais comum no inverno. A infecção pode ter ocorrência através de vírus, como: *Adenovírus*, *Influenza*,

Coronavírus e *Rinovírus*. E por bactérias, como: *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*.³⁶

6.1.1.2 Faringite

É uma inflamação da faringe consequente da infecção por bactérias ou vírus que ocorre subitamente. Na origem bacteriana é causada por *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus do Grupo A, C e G*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e através de vírus: *Adenovírus*, *Rinovírus*, *Epstein Barr Vírus* e *Citomegalovírus*.^{37,38}

6.1.1.3 Gripe

Provocada pelo vírus da Influenza e com grande potencial de transmissão. Existem 4 tipos de influenza: A, B, C e D.³⁹

Tipo A: É encontrado em várias espécies animais: humanos, suínos, cavalos, mamíferos marinhos e aves. Pode ser classificado em subtipos de acordo com a combinação de duas proteínas, a Hemaglutinina (HA ou H) e a Neuraminidase (NA ou N). São H1N1, de origem suína, e H3N2, de origem humana, que circulam de maneira sazonal, infectando principalmente humanos. Outros subtipos como H5N1, H7N9, H10N8, H3N3v e H1N2v, são de origem animal, que também podem infectar humanos.³⁹

Tipo B: Infecta exclusivamente os seres humanos e é dividido em duas principais linhagens: B/Yamagata e B/Victoria.³⁹

Tipo C: Infecta humanos e suínos, causa infecções leves e não ocorre com frequência.³⁹

Tipo D: Identificado em 2011, infecta apenas suínos e bovinos e não causa doenças em humanos.³⁹

6.1.1.4 Pneumonia

É uma infecção causada por agentes que se instalam nos pulmões, fazendo com que ocorra anormalidade nas trocas gasosas a nível alveolar, com inflamação do parênquima pulmonar, atingindo desde os alvéolos até os brônquios terminais.⁴⁰

Pode ser causada por vírus: *Parainfluenza 1,2,3*, *Metapneumovirus Influenza A e B*, *Adenovirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, vírus do Sarampo, vírus da imunodeficiência humana (HIV), Herpes (varicela, CMV, EBV, HVS1 e 2), ou por bactérias *Haemophilus influenza*, *Moraxela catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococo Grupo A e B*, Gram negativos anaeróbios e fungos parasitas: *Pneumocystis jiroveci*, mais agressivo e costuma ocorrer em pessoas que vivem com doenças crônicas, como HIV e câncer.⁴¹

6.1.1.5 Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

É condicionada pelo acúmulo de fluidos nos alvéolos e comprometimento da oxigenação sanguínea, privando os órgãos de receberem oxigênio e também com características inflamatórias que podem ser de origem pulmonar ou extrapulmonar. Ocorre em pessoas que estejam gravemente doentes ou que tenham lesões significativas. A SDRA é caracterizada pela falta de ar intensa e, muitas vezes, os pacientes são incapazes de respirar por conta própria, tendo a necessidade de um ventilador pulmonar como apoio.⁴²

6.1.2 Infecções respiratórias crônicas

6.1.2.1 Asma

Também conhecida como bronquite asmática, é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo uma inflamação crônica que ocorre nos brônquios com limitação do fluxo aéreo reversível espontaneamente ou com tratamento.⁴³

A classificação da asma é feita de acordo com os níveis de controle da doença. Pode ser asma controlada: quando o paciente apresenta função pulmonar normal, sem limitação nas atividades diárias, sem sintomas noturnos e com sintomas diurnos com frequência menor que duas vezes por semana. Asma parcialmente controlada: paciente com sintomas diurnos ou uso de broncodilatador de curta ação mais de duas vezes por semana, e com limitação funcional ou sintoma noturno, e asma não controlada: pacientes com três ou mais parâmetros de asma parcialmente controlada.⁴⁴

6.1.2.2 Doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC)

É uma doença caracterizada pela limitação do fluxo aéreo pulmonar, parcialmente reversível e geralmente progressiva. Essa limitação é causada por uma associação entre patologias nos pequenos brônquios (bronquite crônica obstrutiva) e destruição de parênquima (enfisema).⁴⁵

6.1.2.3 Rinite

A rinite é uma patologia inflamatória da mucosa nasal, mediada pela imunoglobulina E (IgE), podendo resultar em sintomas crônicos ou recorrentes, como rinorreia mucosa, obstrução nasal, crises esternutatórias e prurido nasal. É desencadeada por alérgenos inaláveis (da poeira domiciliar), mas também por outros fatores irritativos à

mucosa nasal, como ar frio, fumaça de cigarro e outros odores ou poluentes ambientais, além de agentes ocupacionais como isocianato e glutaraldeído.⁴⁶

6.1.2.4 Sinusite

Ou rinosinusite, é a inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais, sendo uma das afecções mais prevalentes das vias aéreas superiores. É subdividida em aguda (viral, não-viral e bacteriana), durando até quatro semanas; subaguda, durando mais de quatro semanas; e crônica, durando até 12 semanas. Caracterizada por obstrução nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor ou pressão facial, redução ou perda do olfato.^{47,48}

6.1.2.5 Tuberculose

É uma doença infecciosa e contagiosa, transmitida por uma bactéria conhecida como Bacilo de Koch, cientificamente denominada *Mycobacterium tuberculosis*. É grave, porém curável em praticamente 100% dos novos casos, desde que os princípios da quimioterapia sejam seguidos. Geralmente não apresenta sintomas, mas quando ocorrem, geralmente incluem tosse (às vezes, com sangue), perda de peso, sudorese noturna e febre.⁴⁹

7 SARS-CoV-2 (SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE CAUSADA POR CORONAVÍRUS 2)

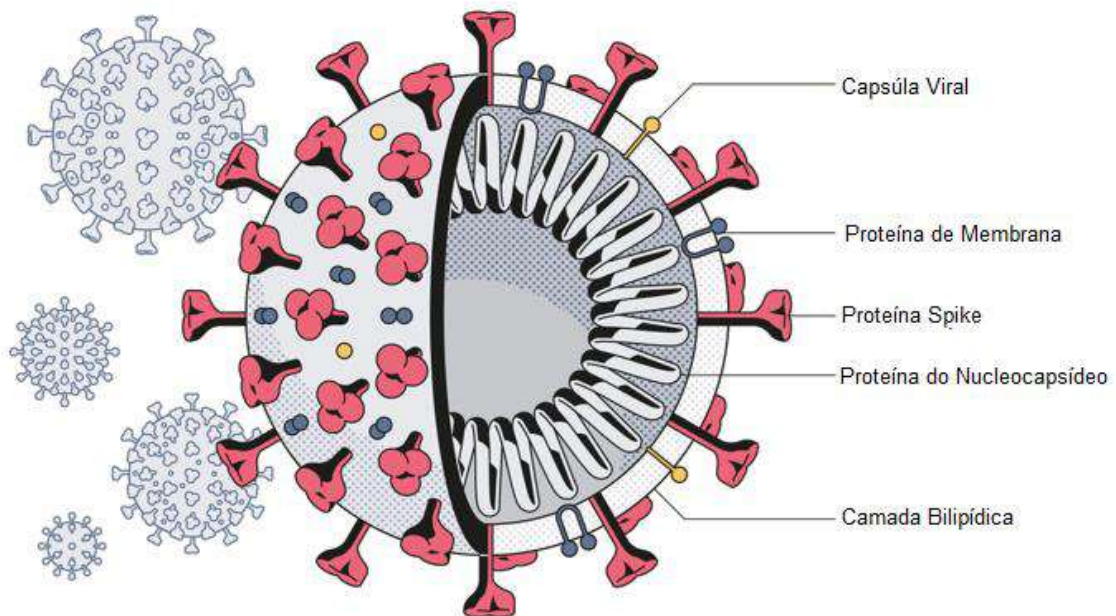
SARS-CoV-2, conhecida mundialmente por *Coronavírus*, é causada por um *betacoronavírus* pertencente ao subgênero *sarbecovirus*. Foi descoberto em Wuhan, província de Hubei na China, durante a epidemia de pneumonia em janeiro de 2020, e é altamente semelhante aos *coronavírus* do tipo SARS de morcego. Responsável pela pandemia que foi declarada pela OMS no dia 12 de março de 2020, desde então

o vírus se espalhou por todo o mundo e, em 20 de maio de 2020, foi anunciada a pandemia.⁵⁰

O SARS-CoV-2 provoca como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Outros sintomas menos comuns e que podem afetar alguns pacientes são: perda de paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, dor de cabeça, dores nos músculos ou juntas, diferentes tipos de erupção cutânea, náusea ou vômito, diarreia, calafrios e tonturas.⁵¹

A transmissão ocorre, principalmente, de pessoa para pessoa e seu período de incubação pode ser de 2 a 14 dias, que é o tempo necessário para que os primeiros sintomas apareçam. As formas de contágio são altamente eficazes pelas vias respiratórias através de gotículas de saliva, espirro, tosse e catarro e no contato pessoal próximo, com toque ou aperto de mão, contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido por contato com a boca, nariz ou olhos. Na figura 08 encontra-se estrutura do vírus da SARS-CoV-2.⁵²

Figura 08 – Estrutura do vírus da SARS-CoV-2.



Fonte: SBAC, 2020. (Adaptado)

No dia 26 de novembro de 2021, a OMS designou a variante da COVID-19 B.1.1.529 como uma variante de preocupação denominada Ômicron, essa variante apresenta

um grande número de mutações. Outras variantes de preocupação são Alfa, Beta, Gama e Delta.⁵³

O reconhecimento da pandemia pela OMS e a declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), fez com que o Ministério da Saúde (MS) determinasse medidas para enfrentamento da COVID-19. As medidas preventivas foram de extrema importância para proteção da população mundial e a não propagação do vírus. Entre as medidas não farmacológicas estavam o uso de máscaras, distanciamento social, higienização das mãos, desinfecção de ambientes, isolamento dos casos suspeitos, e para casos confirmados, quarentena. Entre as farmacológicas mais apropriadas, o MS recomenda a vacinação contra a COVID-19.⁵³

As vacinas já fabricadas e que comprovam eficácia são:

- a)** AstraZeneca, desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a farmacêutica AstraZeneca. No Brasil, é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a tecnologia usada é o vetor viral, faz-se a manipulação genética do Adenovírus para que o gene seja inserido na proteína Spike, proteína “S” da SARS-CoV-2;⁵⁴
- b)** Coronavac, desenvolvida no Brasil pelo Butantan. É utilizada a tecnologia do vírus inativado que, ao ser injetado no organismo, não é capaz de causar doença, ao contrário, induz retorno imunológico;⁵⁴
- c)** Janssen, desenvolvida pelo Grupo Johnson e Johnson, é uma vacina do laboratório Janssen. Também usada a tecnologia do vetor viral, assim como a AstraZeneca;⁵⁴
- d)** Pfizer, desenvolvida pelo laboratório BioNTech em parceria com a farmacêutica Pfizer, é baseada na tecnologia de RNA mensageiro (mRNA) sintético, que estimula respostas do sistema imune auxiliando o organismo a produzir proteínas encontradas na superfície do *coronavírus*.⁵⁴

8 OUTRAS UTILIZAÇÕES DA CANNABIS

Em modelos experimentais de isquemia renal, as propriedades néfron protetoras do CBD foram descritas como sendo antioxidantes e antiinflamatórias; com relação aos

distúrbios do trato gastrointestinal, o tratamento preventivo com CBD pode ser associado a efeitos anti-náusea e antieméticos; na pancreatite aguda experimental, o CBD tem influência benéfica e reduziu a hiper mobilidade intestinal e as alterações inflamatórias no cólon; além disso o CBD é aprovado para Síndrome de Dravet, uma condição que apresenta convulsões recorrentes desencadeadas por febre. Na encefalopatia hepática, encefalopatia hipóxico isquêmica perinatal, encefalite relacionada à sepse (incluindo aumento na integridade da barreira hematoencefálica) e isquemia cerebral, foi determinada a influência do CBD como neuroprotetor; na hiperglicemia, a administração do CBD demonstrou melhorar a disfunção metabólica na obesidade e diabetes, fatores de risco para COVID-19, e pôde prevenir perdas na degeneração do músculo esquelético.⁵⁵

9 USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA SARS-CoV-2

Os endocanabinóides produzidos no sistema respiratório e a dilatação brônquica induzida por canabinóides exógenos sugerem um potencial terapêutico no tratamento de doenças respiratórias, incluindo casos de pacientes com forma grave da COVID-19.⁵⁶

Foram realizados experimentos *in silico* e *in vitro* para verificar se o CBD tratava infecções virais da SARS-CoV-2. A triagem *in silico* foi feita para interações entre 32 canabinóides e a enzima SARS-CoV-2 Mpro. Logo após foi realizada uma atividade antiviral *in vitro* de cinco moléculas de canabinóides, entre elas o THC. Observou-se que o CBD e o THC são potenciais moléculas antivirais, bloqueiam o procedimento de tradução viral inibindo a SARS-CoV-2 e também reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias nas células pulmonares, favorecendo a cicatrização de forma apropriada. Assim o CBD e THC podem ser usados em combinação ou com outros medicamentos para tratar pacientes da COVID-19.⁵⁷

Diversos trabalhos experimentais foram realizados com a finalidade de se verificar a ação do CBD no tratamento da SARS-CoV-2.

O CBD atua após a infecção viral em estágios iniciais através do metabólito 7-OH-CBD, que inibe e bloqueia a replicação do vírus nas células epiteliais do pulmão. Induz

a expressão do interferon, ajudando a regular positivamente a sinalização antiviral. O pouco THC ainda presente em composições do CBD atua na ligação com receptor canabinóide, assim o CBD potencializa essa interação e tem vários efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores, atuando como regulador da ativação de fibroblastos e miofibroblastos para melhorar a função pulmonar em pacientes já recuperados.⁵⁸

A estimulação do receptor endocanabinóide CB2 pode controlar a inflamação, pois tem capacidade de reduzir a produção de citocinas e aumentar as propriedades imunológicas das células. Esse estímulo do receptor CB2 tem um efeito imunossupressor, reduz a proliferação de células imunes e aumenta a produção de anticorpos, podendo ser muito benéfico na prevenção e influência no desenvolvimento e na gravidade da doença.⁵⁹

O CBD também promoveu a melhoria da função pulmonar e reduziu a inflamação em pacientes experimentais de lesão pulmonar aguda (LPA), asma, hipertensão pulmonar e lesão pulmonar induzida pelo cérebro na lesão hipóxico isquêmica. Auxilia na melhoria das funções pulmonares como troca gasosa, saturação do oxigênio no sangue e na redução de obstrução das vias aéreas através de alérgenos. Em condições *in vitro*, foi analisado o relaxamento das artérias pulmonares, não afetando a contração da traqueia em casos do uso de propriedades antitússicas.⁵⁵

Um outro artigo revelou que o CBD foi capaz de reestabelecer parcialmente a homeostase do organismo, diminuindo a presença de neutrófilos no pulmão e no sangue, e foi observado o aumento da presença de linfócitos e monócitos.⁶⁰

Altos teores de canabinóides foram usados para reduzir a expressão dos principais receptores da via de instalação da infecção pelo vírus, são elas: a enzima conversora de angiotensina 2 e as enzimas serina protease 2.⁶¹

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar as informações obtidas neste trabalho, verificou-se que o potencial terapêutico de alguns componentes da *Cannabis* é bastante promissor para diversas patologias, inclusive para aquelas envolvendo o sistema respiratório, incluindo a COVID-19. No caso dessa patologia os canabinóides mostraram atividades antivirais bloqueando a replicação, além de propriedades antiinflamatórias como regulação da citocinas nas células pulmonares, ativação dos fibroblastos e aumento da produção de anticorpos. O CBD também auxilia na melhoria das funções pulmonares, na redução da obstrução das vias aéreas, no relaxamento das artérias pulmonares e auxílio da função respiratória.

É importante ressaltar que a revisão e consequente reclassificação da *Cannabis* pela OMS contribuiu de maneira significativa para um maior conhecimento das propriedades farmacológicas desta planta. Contudo, novos estudos são necessários para se avaliar, com precisão, todo potencial terapêutico, os efeitos colaterais e eventuais reações adversas desta planta e de seus derivados, a fim de que possa ser utilizada de forma racional e contribuir para melhoria da qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

1. Celestino LK, Marconato ML, Lopes BER. Maconha na saúde: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da *Cannabis sativa*. SAJES. [internet]. 2021. [acesso em 27 ago. 2022]; 7(13):47-64. Disponível em: <https://www.revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/384>
2. McPartland JM. *Cannabis* Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. 2018 out; *Cannabis and Cannabinoid Research*. [internet]. 3(1):203-12. Citado em PubMed. PMID: 30426073
3. McPartland JM, Hegman W, Long T. *Cannabis* in Asia: its center of origin and early cultivation, based on a synthesis of subfossil pollen and archaeobotanical studies. 2019 mai;28:691-702. doi: 10.1007/s00334-019-00731-8
4. ADWA *Cannabis*. A Botânica da *Cannabis* [internet]. 2020. [acesso em 27 ago. 2022]. Disponível em: <https://adwacannabis.com.br/a-botanica-da-cannabis/>
5. Carvalho SP, Trevisan M. Fins terapêuticos da *Cannabis Sativa* (maconha) no Brasil: Revisão da Literatura. 2020 mar. *Brazilian Journal of Health Review*. [internet]. 4(3):13871. doi: 10.34119/bjhrv4n3-325
6. Morais MEF. *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae); uma abordagem morfológica e medicinal. [Trabalho de conclusão de curso]. Cajazeiras. Universidade Federal de Campina Grande. 2018
7. Wood J. Roger Adams, o homem que 'descobriu' o CBD. [internet]. 2020. [acesso em 24 ago. 2022]. Disponível em: <https://zebracbd.com/blogs/cbd-education/roger-adams-discovered-cbd>
8. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. 2008 jan;153(2):199-215. Citado em PubMed. PMID: 17828291
9. Silva NR, Análise dos Interferentes Vegetais por Testes Colorimétricos na Identificação de Canabinóides. [Trabalho de conclusão de curso]. Avaré. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo. 2018

10. Sholl L. O que Precisa de Saber Sobre o CBN. [internet]. 2022. [acesso em 28 set. 2022]. Disponível em: <https://www.cibdol.pt/enciclopedia-cbd/o-que-precisa-de-saber-sobre-o-cbn>
11. *Cannabis* e Saúde. Conheça mais um canabinóide: o CBC. [internet]. 2020. [acesso em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/cbc-canabinoides-cannabis/>
12. Radwan MM et. al. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency *Cannabis* sativa. 2015 jun;78(6):1271-6. Citado em PubMed. PMID: 26000707
13. Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos. Ver. Bras. Anestesiol. [internet]. 2008. [acesso em 25 ago. 2022]. 58(3):267-27. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/ZWVq3GBC3FafxqDLyX7jKck/?format=pdf&lang=pt>
14. Zuard TW. History of *Cannabis* as a Medicine: A Review. 2006 jun. Rev Bras Psiquiatr. [internet]. 8(2):153-7. doi: 10.1590/S1516-44462006000200015
15. Nunes D. 2021. O que é Bhang e Como Fazê-lo? [internet]. 2021. [acesso em 11 set. 2022]. Disponível em: <https://2fast4buds.com/pt/news/o-que-e-bhang-e-como-faze-lo#popup-10pc>.
16. Ren M, Tang Z, Wu X, Spengler R, Jiang H, Yang Y, et. al. The Origins of *Cannabis* Smoking: Chemical Residue Evidence From The First Millennium BCE in The Pamirs. Sci. Adv. [internet]. 2019. [acesso em 11 set. 2022]. doi: 10.1126/sciadv.aaw1391
17. Jiang H, Wang L, Merlin MD, Clarke RC, Pan Y, Zhang Y, et. al. Ancient *Cannabis* Burial Shroud in a Central Eurasian Cemetery. 2016 set. 70;213-221. doi: 10.1007/s12231-016-9351-1
18. Santos AP, Rodrigues RF, Souza L, Coelho VRFE, Coelho VAT, Bigatello CS. Importância do Canabidiol para o tratamento de Epilepsia no Brasil. Revista Saúde dos Vales. [internet]. 2020. [acesso em 3 set. 2022]. Disponível em: https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/450_importancia_do_cana_bidiol_para_o_tratamento_da_epilepsia_no_brasil.pdf

19. Associação Brasileira de Pacientes de *Cannabis* Medicinal (AMA+ME). Conheça a História da Maconha Medicinal. [internet]. 2019. [acesso em 3 set. 2022]. Disponível em: <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>
20. Forte G. 41º Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas: Recomendações sobre *Cannabis* e substâncias relacionadas à *Cannabis*. [internet]. 2019. [acesso em 24 set 2022]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/pl-0399-15-medicamentos-formulados-com-cannabis/apresentacoes-em-eventos/GillesForte.pdf>
21. World Health Organization. WHO review of *cannabis* and *cannabis*-related substances. [internet] 2020. [acesso em 24 set 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/controlled-substances/who-review-of-cannabis-and-cannabis-related-substances>
22. United Nations Office On Drugs And Crime. Drogas: marco legal. [internet]. [acesso em 24 set 2022]. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>
23. Brasil. Decreto Nº 54.216, de 27 de agosto de 1964. Diário Oficial da União - Seção 1. 1 set. 1964. Página 7801.
24. Brasil. Decreto Nº 79.388, de 1 de março de 1977. Diário Oficial da União - Seção 1. 23 mar. 1977. Página 3347.
25. World Health Organization. UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies *cannabis* to recognize its therapeutic uses. [internet] 2020. [acesso em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses>
26. Poder 360. Comissão da ONU retira maconha de lista de drogas mais perigosas. [internet]. 2020 [acesso em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/internacional/comissao-da-onu-retira-maconha-de-lista-de-drogas-mais-perigosas/>
27. UNA-SUS. Anvisa tira canabidiol, derivado da maconha, da lista de substâncias proibidas. [internet]. 2015. [acesso em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/anvisa-tira-canabidiol-derivado-da-maconha-da-lista-de-substancias-proibidas>

28. Portal Conselho Federal de Medicina. CFM Regulamenta o Uso Compassivo do Canabidiol Para Crianças e Adolescentes Com Epilepsias Refratárias aos Tratamentos Convencionais. [internet]. 2016. [acesso em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/canabidiol/>
29. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 17, de 6 de maio de 2015. Diário Oficial da União – Capítulo I, Seção II. 22 abr. 2015.
30. Portal Conselho Federal de Medicina. Mudança na Resolução CFM nº 2.113/14 será com base em evidências científicas. [internet]. 2019. [acesso em 28 set. 2022]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/mudanca-na-resolucao-cfm-no-2-113-14-sera-com-base-em-evidencias-cientificas/>
31. Brasil de Fato. Como solicitar a importação de medicamentos à base de *Cannabis*? [internet]. 2022. [acesso em 28 set. 2022]. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2022/04/01/como-solicitar-a-importacao-de-medicamentos-a-base-de-cannabis>
32. Câmara dos Deputados. Comissão aprova proposta para legalizar no Brasil o cultivo de *Cannabis* sativa para fins medicinais. [internet]. 2021. [acesso em 28 set. 2022]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/769630-comissao-aprova-proposta-para-legalizar-no-brasil-o-cultivo-de-cannabis-sativa-para-fins-medicinais>
33. G1 Globo. Anvisa simplifica regras para importação de produtos à base de canabidiol. [internet]. 2021. [acesso em 29 set. 2022]. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2021/10/07/anvisa-simplifica-regras-para-importacao-de-produtos-a-base-de-canabidiol.ghtml>
34. Filho EBS, Silva AL, Santos AO, Dall’acqua DSV, Souza LFB. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. Revista FIMCA. [internet]. 2017. [acesso em 29 set. 2022]. 4(1);7-16. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/33445>
35. Morsch JA. Quais São as Principais Doenças Respiratórias e Como Detectar? [internet]. 2021. [acesso em 30 set. 2022]. Disponível em: <https://telemedicinamorsch.com.br/blog/doencas-respiratorias>
36. Secretária de Saúde do Governo do Estado de Goiás. Bronquite Aguda. [internet]. 2019. [acesso em 30 set. 2022]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/biblioteca/7579-bronquite-aguda>
37. LAPEDHE - Liga Acadêmica de Pediatria e Hebiatria. Resumo sobre a Faringite (Completo). [internet]. 2020. [acesso em 30 set. 2022]. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-faringite-ligas>
38. Saúde Direta. Parte III - Protocolo de Doenças Infecciosas. 62; 155-7. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331560263Cap_62.pdf
39. Ministério da Saúde. Gripe (Influenza). [internet]. [acesso em 30 set. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gripe-influenza>

40. Figueiredo LTM. Pneumonias virais: aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e tratamento. J Bras Pneumol. [internet]. 2009 set. 35(9):899-906. doi: 10.1590/S1806-37132009000900012
41. Brito MJR. Pneumonias. [internet]. [acesso em 30 set. 2022]. Disponível em: https://www.spp.pt/UserFiles/file/Publicacoes_Curso_Verao_2012/Pneumonias.pdf
42. Santos A, Januário N, Bianca M, Fontenele N, Vanessa F et. al. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Revisão de literatura. Revista Interfaces da Saúde. [internet]. 2017. [acesso em 1 out. 2022]. 4(1):47-53. Disponível em: https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2018/02/Saude_2017_4.pdf
43. Campos HS. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide. Rev Bras Pneumol. [internet]. 2007. [acesso em 1 out. 2022]. 15(1):47-60. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rbps/v15n1/v15n1a07.pdf>
44. Regula SUS. Resumo Clínicos – Asma. [internet]. 2016. [acesso em 1 out. 2022]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessaunders/documentos/protocolos_resumos/pneumologia_resumo_asma_TSRS_20160321.pdf
45. Ministério da Saúde. Doenças Respiratórias Crônicas. [internet]. 2010. [acesso em 1 out. 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf
46. Caldeira LE, Silva MIT, Santos GM, Pereira AM. Rinite alérgica – Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Rev Port Imunoalergia. [internet]. 2021. [acesso em 1 out. 2022]. 29(2):95-106. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/pgina-educacional-1.pdf
47. Ferri JJ, Martha VF, Stéffen N. Rinossinusites: Diagnóstico e Tratamentos. [internet]. 2018. [acesso em 2 out. 2022]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881087/rinossinusites-diagnostico-e-tratamento.pdf>
48. Estevão DB, Meirelles RC. Rinossinusite Crônica. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto. [internet]. 2012. [acesso em 2 out. 2022]. 56-61. Disponível em: https://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/342_pt.pdf
49. Silva EA, Silva GA. O sentido de vivenciar a tuberculose: um estudo sobre representações sociais das pessoas em tratamento. Physis Revista de Saúde Coletiva. [internet]. 2016. [acesso em 2 out. 2022]. 26(4):1233-47. doi: 10.1590/S0103-73312016000400009
50. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W, Wang C, Bernardin S. The COVID-19 pandemic. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. [internet]. 2020. [acesso em 2 out. 2022]. 57(6):365-88. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>
51. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa sobre COVID-19. [internet]. [acesso em 2 out. 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>

52. Ministério da Saúde. Novo *Coronavírus* (Covid-19): informações básicas. [internet]. [acesso em 3 out. 2022]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/novo-coronavirus-covid-19-informacoes-basicas/>
53. Ministério da Saúde. Como se proteger? [internet]. 2021. [acesso em 3 out. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/como-se-proteger>
54. Portal do Butantan. Quais são as diferenças entre as vacinas contra Covid-19 que estão sendo aplicadas no Brasil? [internet]. [acesso em 3 out. 2022]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contr-covid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil>
55. Malnowska B, Kuczko MB, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, Challenges and Pitfalls of Using Cannabidiol as an Adjuvant Drug in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* [internet] 2021 feb;22(4):1986. Citado em Pubmed. PMID: 33671463
56. Raj V, Park JG, Cho KH, Choi P, Kim T, Ham J et. al. Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and in vitro approaches. *International Journal of Biological Macromolecules.* [internet]. 2021. [acesso em 4 out. 2022]. 168:474-85. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020351783?via%3Dihub>
57. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best T, Ohtsuki T, Chen SN et. al. Cannabidiol Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Promotes the Host Innate Immune Response. [internet]. 2021. [acesso em 4 out. 2022]. doi: 10.1101/2021.03.10.432967
57. Raj V, Park JG, Cho KH, Choi P, Kim T, Ham J et. al. Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and in vitro approaches. *International Journal of Biological Macromolecules.* [internet]. 2021. [acesso em 4 out. 2022]. 168:474-85. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020351783?via%3Dihub>
58. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best T, Ohtsuki T, Chen SN et. al. Cannabidiol Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Promotes the Host Innate Immune Response. [internet]. 2021. [acesso em 4 out. 2022]. doi: 10.1101/2021.03.10.432967
59. Francesca Rossi F, Tortora C, Argenziano M, Di Paola A, Punzo F. Cannabinoid Receptor Type 2: A Possible Target in SARS-CoV-2 (CoV-19) Infection? *Int. J. Mol. Sci.* 2020 mai. Citado em PubMed. PMID: 32471272
60. Esposito G, Pesce M, Seguela L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, Sarnelli G. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol.* 2020 NOV;177(21):4967-70. Citado em PubMed. PMID: 32519753
61. Pereira CF, Vargas D, Toneloto FL, Ito VD, Volpato RJ. Implicações do uso da Cannabis e canabinóides na COVID-19: revisão de escopo. *Ver. Bras. Enferm.* [internet]. 2022. [acesso em 4 de out. 2022]. doi: 10.1590/0034-7167-2020-1374

