



## HIPERINFLAMAÇÃO INDUZIDA PELA COVID-19: UM NOVO ALVO FARMACOLÓGICO PARA OS FITOCANABINOIDES?

Fernando Cezar-dos-Santos<sup>1</sup>  
Ana Carolina Martins<sup>2</sup>  
Aline Preve da Silva<sup>3</sup>  
Francisney Pinto do Nascimento<sup>4</sup>

### RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória viral, que teve seus primeiros casos relatados na China, e espalhou-se por todos os continentes, tornando-se uma pandemia. Os principais sintomas causados pela COVID-19 se apresentam em sua grande parte em pacientes imunodeprimidos, idosos ou pacientes com comorbidades crônicas. Protocolos terapêuticos variam entre países e empregam medidas de suporte sintomático e intensivo e diferentes estratégias farmacológicas que não apresentam grande impacto em diminuir mortalidade. No entanto, alguns editoriais tem chamado atenção para o potencial terapêutico de compostos presentes na planta *Cannabis sativa*. Assim, este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre os aspectos mais relevantes da imunopatologia da COVID-19 e como os principais fitocanabinoides descritos podem ajudar a modular o sistema imune e as consequências deletérias de sua hiperativação na fisiopatologia da COVID-19. Os achados científicos indicam que a principal causa de agravamento da doença e óbito ocorre devido a uma resposta inflamatória excessiva em resposta ao SARS-CoV-2, e que o potencial terapêutico dos extratos de cannabis e fitocanabinoides, usados como tratamento adjuvante nessa doença, podem conter a tempestade de citocinas e eventos fisiopatológicos associados à uma hiperativação imune. Assim, seu emprego na clínica, bem como em pesquisas para melhor elucidar os seus mecanismos deve ser seriamente considerada.

**Palavras-chave:** Coronavírus, Inflamação, Citocinas, *Cannabis*, Fitocanabinoides.

### INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 uma nova infecção começou a aparecer na China, primeiramente reportada na cidade de Wuhan. A causa dessa infecção era um novo coronavírus (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é pertencente à família Coronoviridae, um vírus com RNA encapsulado sentido-positivo não-segmentado (OMS, 2020a). Outras epidemias anteriores também foram causadas por coronavírus, como a SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) em 2003 e a

<sup>1</sup> Doutor em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina – (UEL); [fernando.bmed@gmail.com](mailto:fernando.bmed@gmail.com);

<sup>2</sup> Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, [ana.gomes146@docente.suafaculdade.com.br](mailto:ana.gomes146@docente.suafaculdade.com.br);

<sup>3</sup> Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, [aline.silva582@docente.suafaculdade.com.br](mailto:aline.silva582@docente.suafaculdade.com.br);

<sup>4</sup> Professor orientador: Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Faculdade de Medicina (UNILA); [francisney.nascimento@unila.edu.br](mailto:francisney.nascimento@unila.edu.br);



MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) em 2012 (OMS, 2020a; DE WIT *et al.*, 2016).

Rapidamente o novo coronavírus infectou e matou milhares de pessoas na China e já em janeiro e fevereiro deste ano atingiu todos os continentes, inclusive o Brasil. A doença causada pelo SARS-CoV-2, que logo foi denominada de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), induz sintomas parecidos com outras viroses, como a própria SARS ou o *Influenza* (gripe) (OMS, 2020b). No entanto, uma porcentagem razoável dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 pode evoluir para casos graves de crise respiratória e chegar a óbito (OMS 2020a). Devido ao rápido espalhamento global da COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em 11 de março estado de pandemia para esta infecção (MOREIRA e PINHEIRO, 2020). As formas de transmissão do SARS-CoV-2 se assemelham à outras coronavirose, ou seja, via gotículas e fluídos corporais trocados entre pessoas, que podem inclusive ser transmitidos via apertos de mão, abraços e por aerossol transmitido pelo ar quando pessoas estão a poucos centímetros uma das outras (BAI *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2020).

Os principais sintomas causados pela COVID-19 se apresentam em sua grande parte em pacientes imunodeprimidos, idosos ou pacientes com comorbidades crônicas. Estudos demonstram que o SARS-CoV-2 possui alta afinidade de ligação à enzima enzima conversora da angiotensina-2 (ECA-2) também presente nas células de forma transmembranar, sendo usada como um receptor de entrada do vírus (KUHN *et al.*, 2004; TURNER; HISCOX; HOOPER, 2004). Esta enzima é amplamente distribuída nos tecidos cardíacos, renais, pulmões, rim e outros (HOFFMANN *et al.*, 2020)

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 não necessariamente causa sintomas no paciente infectado (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Nos pacientes sintomáticos, a COVID-19 pode causar uma série de sintomas semelhantes a outras coronavirose. Um estudo que avaliou os sintomas de 41 pacientes, demonstrou que 98% deles apresentaram febre e 76% apresentaram tosse (HUANG *et al.*, 2020). Mialgia e fadiga foram apresentados por um pouco menos da metade dos pacientes. Outros sintomas menos frequentes foram escarro, enxaqueca, hemoptise e diarreia (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Recentemente, o estudo RECOVERY, conduzido pela Universidade de Oxford, declarou a dexametasona como o primeiro fármaco no mundo com eficácia comprovada em reduzir o risco de morte entre pacientes com COVID-19 severa (SILVA *et al.*, 2020). Protocolos terapêuticos variam entre países e empregam medidas de suporte sintomático e intensivo e diferentes estratégias como o uso de corticosteroides, imunobiológicos,



azitromicina, hidroxicloroquina, antivirais (e.g., remdesivir, lopinavir, ritonavir, favipiravir), terapia antitrombótica, plasma convalescente, suplementação de vitaminas e minerais, entre outros. No entanto, essas terapias não apresentam impacto significativo na redução de mortalidade. Alguns editoriais tem chamado atenção para o potencial terapêutico de compostos presentes na planta *Cannabis sativa*. Nesta revisão, objetivamos discutir os aspectos mais relevantes da imunopatologia da COVID-19 e como os principais fitocanabinoides descritos podem ajudar a modular o sistema imune e as consequências deletérias de sua hiperativação na fisiopatologia da COVID-19.

## METODOLOGIA

Neste trabalho, foram utilizadas as seguintes bases de dados para o levantamento da literatura: *Pubmed*, *Science Direct* e *Google Scholar*. As seguintes palavras-chaves foram empregadas para a busca pelos trabalhos: “*Cannabis*”; “*Cannabis sativa*”; “THC”; “CBD”; “*phytocannabinoids*”; “*cytokines*”; “*inflammation*”; “*cytokine storm*”; “*immune response*” “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “SARS”; “*clinical study*”; “*animal model*”.

Objetivou-se contruir uma revisão narrativa, que não utiliza critérios explícitos e sistemáticos de análise e seleção dos trabalhos utilizados, mas respeita o julgamento dos autores. Assim, foram incluídos prioritariamente artigos originais em língua inglesa. No entanto, documentos do Ministério da Saúde e revisões de literatura também foram utilizados.

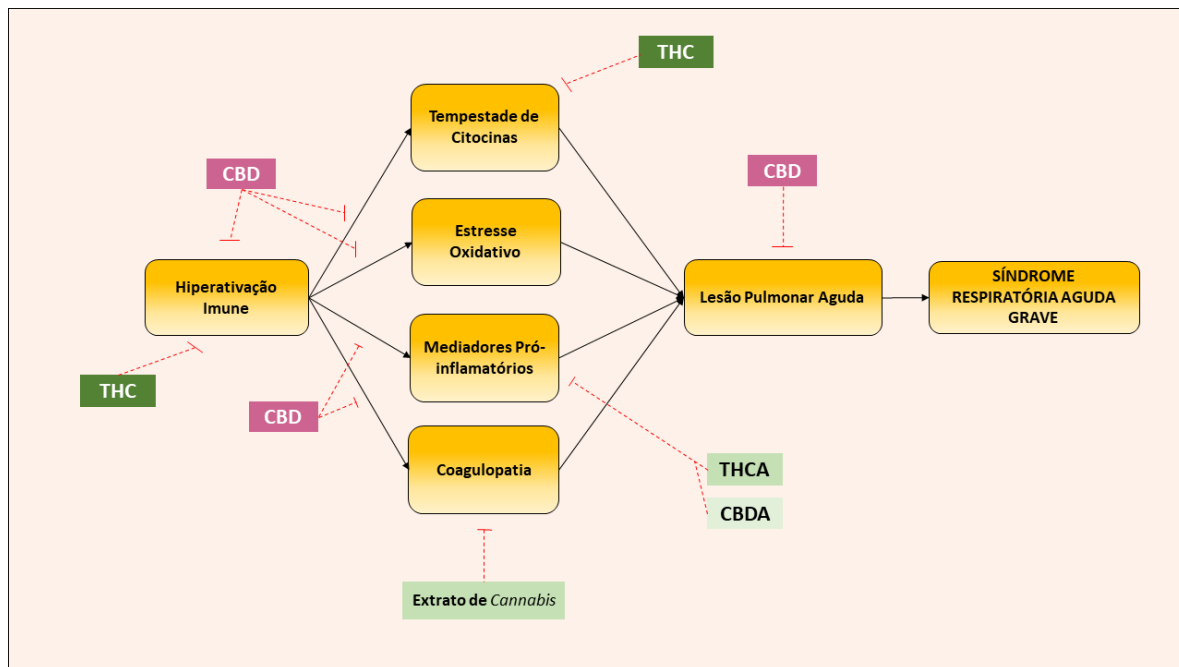
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma resposta inflamatória excessiva ao vírus parece ser a principal causa de severidade e morte em pacientes com COVID-19, e altos níveis sistêmicos de mediadores inflamatórios, uma profunda linfopenia e infiltração substancial de células mononucleares nos pulmões, coração, baço, linfonodos e rins são alguns dos achados em análises *post-mortem* (MERAD; MARTIN, 2020).

A admissão de pacientes graves na unidade de terapia intensiva e a evolução para morte incluem idade, neutrofilia, coagulopatia, disfunção orgânica e um estado sistêmico de ativação imune (Figura 1) (WU *et al.*, 2020). Tomados em conjunto, estes achados são consistentes com uma síndrome clínica denominada “tempestade de citocinas”, em que a hiperinflamação e a



doença que afeta múltiplos órgãos são decorrentes da liberação excessiva de citocinas deflagrada por uma ativação imune descontrolada.



**Figura 1. Principais mecanismos imunopatológicos induzidos por SARS-CoV-2 e o ação farmacológica dos fitocanabinoides em eventos associados.** CBD: canabidiol; TCH:  $\Delta$ 9-tetra-hidrocanabinol; THCA: ácido tetrahydrocanabinolico; CBDA: ácido canabidiolico. **Fonte:** Autores.

Pacientes infectados com SARS-CoV-2 apresentam quantidades elevadas de IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10 e MCP-1, provavelmente levando à resposta de células Th1. Além disso, pacientes que necessitaram de internação na UTI apresentaram maiores concentrações de G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  e TNF- $\alpha$  do que aqueles que não necessitaram de internação na UTI, sugerindo que a tempestade de citocinas está positivamente associada à gravidade da doença (HUANG *et al.*, 2020).

Ademais, resultados preliminares mostram que pacientes com COVID-19 severa possuem níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 e TNF- $\alpha$ . No entanto, este padrão de citocinas não difere significativamente de outras condições críticas como SRAG e sepse, sugerindo que estas doenças compartilham mecanismos imunopatológicos muito semelhantes (WILSON *et al.*, 2020).

Outro achado fisiopatológico relevante é a capacidade do SARS-CoV-2 causar disfunção endotelial e aumento do influxo de células imunes no endotélio, acarretando endotelite em vários órgãos que expressam ECA-2, como pulmões, coração, rim e intestino. O



próprio endotélio expressa ECA-2, o que pode explicar o prejuízo sistêmico da função microcirculatória em diferentes leitos vasculares e complicações cardiovasculares (VARGA *et al.*, 2020).

Diversas linhas de evidência sugerem que a superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e o prejuízo de defesas desempenham um papel importante na patogênese da infecção por SARS-CoV-2, bem como na progressão e gravidade da doença respiratória (NTYONGA-PONO, 2020). Na SRAG há níveis aumentados de EROs e distúrbios da defesa antioxidante durante a infecção por SARS-CoV (VAN DEN BRAND *et al.*, 2014). Alguns autores sugerem que o aparecimento de lesão pulmonar grave em pacientes infectados com SARS-CoV depende da ativação de mecanismos oxidativos que são acoplados à imunidade inata e ativa fatores de transcrição, como NF- $\kappa$ B, resultando em uma resposta pró-inflamatória exacerbada do hospedeiro (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020). A hiperinflamação na COVID-19 também contribui com o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade e tromboembolismo venoso e arterial, que são observados em pacientes graves em cuidados intensivos (KLOK *et al.*, 2020).

A planta *Cannabis sativa* (cannabis), conhecida popularmente no Brasil como maconha, é a droga ilegal mais consumida no mundo ocidental (DI MARZO; BIFULCO; DE PETROCELLIS, 2004; MECHOULAM *et al.*, 2014). O uso da cannabis para fins medicinais foi datada pelos chineses em aproximadamente 2.700 a.C. e já fazia parte de sua farmacopeia, a mais antiga do mundo, há alguns séculos (ZUARDI, 2006; MECHOULAM *et al.*, 2014).

Atualmente, diversos estudos demonstram que a cannabis desempenha efeito antiemético, estimulante do apetite, analgésico, euforizante, anti-inflamatório, anticonvulsivante e sedativo (ZUARDI, 2006; DE PETROCELLIS, 2011). Até o momento, mais de 100 fitocanabinoides terpenofenólicos foram isolados da *Cannabis sativa* (DE PETROCELLIS, 2011). Os fitocanabinoides, que a partir de agora serão chamados neste texto apenas de canabinoides, mais estudados até o momento são o  $\Delta$ 9-tetra-hidrocanabinol (THC), como constituinte psicoativo presente majoritariamente na planta e o canabidiol (CBD) que não apresenta efeitos psicoativos significantes (MECHOULAM, 1986; RUSSO, 2004). Os canabinoides se ligam a receptores canabinoides, identificados nos anos 90. O primeiro a ser identificado foi o receptor canabinoide 1 (CB<sub>1</sub>), um receptor acoplado à proteína G (GPCR), que é distribuído de forma ampla, mas não exclusiva, no sistema nervoso central (MECHOULAM *et al.*, 1991; MECHOULAN *et al.*, 2014; CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020). O receptor canabinoide 2 (CB<sub>2</sub>) também é um GPCR, é encontrado





principalmente em órgãos e células do sistema imunológico (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

O THC e o CBD apresentam uma miríade de efeitos terapêuticos benéficos em várias enfermidades humanas, muitas delas possuindo como componente comum ou central um *status* pró-inflamatório. Eles desempenham um importante papel em regular a dinâmica imunológica e por isso, podem ser classificados como uma nova classe de drogas anti-inflamatórias (NAGARKATTI *et al.*, 2009).

O CBD é o fitocanabinoide melhor estudado e possui atividade imunossupressora bem estabelecida. O CBD reduz a inflamação pulmonar em um modelo murino de lesão pulmonar aguda potencialmente através da inibição da produção de citocinas pró- inflamatórias pelas células imunes e suprimindo respostas imunes exacerbadas (RIBEIRO *et al.*, 2015). O CBD pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL- 6, IL-1 $\alpha$  e  $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1 $\alpha$  e TNF-  $\alpha$  (NICHOLS; KAPLAN, 2020), mediadores fortemente associados à mortalidade e disfunção orgânica induzida por SARS-CoV2. Além disso, o CBD pode inibir efetivamente a via JAK-STAT, incluindo a produção e ação de interferons do tipo I (NICHOLS; KAPLAN, 2020).

Um amplo estudo *in vitro* demonstrou que o CBD atenua a geração mitocondrial de ânion superóxido, um radical com alta reatividade lesiva ao endotélio e indutor de inflamação, a ativação do fator de transcrição pró-inflamatório NF-kB, formação de nitrotirosina (*i.e.*, marcador de modificação de proteínas por óxido nítrico), a expressão de moléculas de adesão, a migração transendotelial de monócitos e adesão endotelial de monócitos. Camundongos *knockout* para receptores CB<sub>2</sub> (CB<sub>2</sub><sup>-/-</sup>) apresentam um aumento significativo na infiltração neutrofílica e monocítica e na expressão de genes pró-inflamatórios como CCR7, CCL-22, CXCL-10, CXCL-13, C-X-C receptor 1, IL-5, IL-23a, IL-1 $\beta$ , moléculas co-estimulatórias de células T (CD40, MHC-II, e CD86), ativação de inflamassoma NLRP3, proteínas do complemento, prostaglandinas, e rotas de sinalização PKC-b e proteína 3 induzida TNF- $\alpha$  (KAPELLOS *et al.*, 2019). Além disso, o CBD aumenta a função de barreira do endotélio, diminuindo a permeabilidade endotelial e aumentando expressão de moléculas de junções intercelulares, como as caderinas (RAJESH *et al.*, 2007). Portanto, o emprego de CBD pode ser promissor em melhorar endotelite, função e integridade do endotélio vascular em pacientes com COVID-19. O CBD é um modulador alostérico negativo do receptor CB<sub>1</sub>, o que aumenta a vantagem de sua co-administração com THC por combater seus efeitos psicotrópicos (LAPRAIRIE *et al.*, 2015).



Em um modelo murino de asma crônica, o CBD reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias, a inflamação das vias aéreas e a fibrose (VUOLO *et al.*, 2019). Existem ainda relatos onde o uso de cannabis medicinal por inalação ou ingestão pode ter efeito broncodilatador e aumentar a FEV1 (volume de ar expirado) de 150-250 mL quando comparado ao *baseline* (RIBEIRO; IND, 2016). O mecanismo proposto é que a ativação do receptor CB<sub>1</sub> no músculo liso alveolar causa relaxamento muscular e broncodilatação (JARJOU'I; IZBICKI, 2020). No entanto, a ação broncodilatadora aguda é devido ao THC (RIBEIRO; IND, 2016).

Um dos principais mecanismos imunossupressores do THC é a indução de morte celular ou apoptose em populações de células imunes. Isso já foi demonstrado *in vitro* em células T e macrófagos murinos (ZHU; FRIEDMAN; KLEIN, 1998), e *in vivo*, em células T, B e macrófagos de camundongos C57BL/6. A apoptose induzida pelos fitocanabinoides acontece não apenas via ativação de CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, mas também pela ação em receptores PPAR, GPR55 e TRPV1, que levam à regulação da rota de ceramidas, caspases indutoras de morte celular, autofagia, NF-κB e outras moléculas pró-apoptóticas (MCKALLIP *et al.*, 2002; AFRIN *et al.*, 2020). O THC possui ainda uma potente atividade anti-citocinas, e a diminuição dos níveis de TNF-α, GM-CSF, IFN-γ já foi demonstrada *in vitro*. A nível molecular, a expressão do RNA mensageiro de IL-1α, IL-1β, IL-6 e TNF-α foi inibida em células da glia de ratos tratadas com THC, de forma independente de receptores canabinoides (PUFFENBARGER; BOOTHE; CABRAL, 2000). (SMITH; TERMINELLI; DENHARDT 2000).

As formas ácidas do THC (THCA) e CBD (CBDA), encontradas nas suas formas naturais na planta, mantém as propriedades anti-inflamatórias do THC e CBD ao atuar sobre receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, PPAR-γ, GPR55, TRPA1, TRPV1 e TRPM88 inibindo a produção de genes catabólicos e inflamatórios apresentando também ação sobre COX-1 e COX-2 (RUSSO; MARCU, 2017; PALOMARES *et al.*, 2020). Diversos outros fitocanabinoides desempenham modulação inflamatória por mecanismos semelhantes e complementares aos da família THC/CBD, como o canabigerol (CBGA), canabinocromeno (CBC), canabinol (CBN) e tetraidrocanabivarina (THCV) (RUSSO, 2011; RUSSO; MARCU, 2017).

Um aspecto que também torna o extrato de cannabis uma alternativa atraente é sua capacidade de inibir a formação de coágulos induzidos por trombina *in vitro* e aumentar o tempo de formação de coágulos em ratos diabéticos (COETZEE *et al.*, 2007). Vale lembrar que pacientes graves com COVID-19 evoluem para um quadro pró-trombótico com



hipercoagulabilidade, presença de microtrombos na vasculatura pulmonar e em casos mais severos, coagulação intravascular disseminada (SETHI *et al.*, 2020).

Khodadadi e colaboradores (2020) publicaram recentemente resultados *in vivo* animadores. Em um modelo animal de SRAG induzida por RNA sintético (Poly(I:C)), que apresenta sintomas muito similares à COVID-19 em sua forma severa, a administração de 5 mg/kg diárias de CBD por três dias reverteu totalmente ou parcialmente à normalidade a arquitetura pulmonar, previamente comprometida pela indução de fibrose, hipertrofia e edema de vias aéreas. CBD foi capaz de restabelecer a homeostase dos animais, elevando o número circulante de linfócitos, reduzindo o número circulante de neutrófilos, monócitos e reduzindo drasticamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ). Além disso, o número de neutrófilos e macrófagos infiltrantes no pulmão e citocinas locais também diminuiu significativamente.

Camundongos submetidos a um modelo de SRAG tratados com THC demonstraram supressão de citocinas inflamatórias IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e indução de suas citocinas regulatórias, levando a uma impressionante taxa de 100% de sobrevivência comparados a camundongos não tratados com THC (MOHAMMED *et al.*, 2020). Os autores evidenciaram que esse efeito protetor pelo THC foi mediado pela sua interação com o receptor CB<sub>2</sub>. Esse estudo corrobora o papel protetivo via receptor CB<sub>2</sub> em sepse pulmonar demonstrado por Liu e colaboradores (2020), em que a ativação de CB<sub>2</sub> reduziu danos pulmonares e citocinas inflamatórias, além de estimular a expressão de genes relacionados à autofagia. O resultado combinado da ação canabinoide sobre a imunomodulação dos processos inflamatórios faz com que seu uso no controle dos sintomas da COVID-19 seja promissor e deva ser explorado e melhor elucidado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de terapias e vacinas capazes de tratar ou impedir o espalhamento da COVID-19 tem sido prioridade dos órgãos de saúde mundiais. A pandemia atualmente em curso já tem encontrado uma resposta sem precedentes de todo o mundo no esforço constante de contê-la e de mitigar suas consequências. No entanto, este cenário tem deixado muito clara a ainda patente falta de conhecimento científico útil no combate às viroses emergentes. Além dos diversos estudos clínicos já realizados e ainda em andamento, a terapia adjuvante com extratos de cannabis e fitocanabinoides na COVID-19 no combate à infecção pelo SARS-CoV-2, particularmente por conter a tempestade de citocinas e eventos fisiopatológicos associados à





uma hiperativação imune, deve ser seriamente considerada pela comunidade médica. No entanto, é necessário afirmar a necessidade de se conduzirem ensaios clínicos randomizados que corroborem os principais achados discutidos neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

AFRIN, F. et al. Can Hemp Help? Low-THC Cannabis and Non-THC Cannabinoids for the Treatment of Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 4, p. 1033, 2020.

BAI, Y. et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. **Jama**, v. 323, n. 14, p. 1406-1407, 2020.

BILKEI-GORZO, A. et al. A chronic low dose of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. **Nature Medicine**, v. 23, n. 6, p. 782, 2017.

COETZEE, C. et al. Anticoagulant effects of a Cannabis extract in an obese rat model. **Phytomedicine**, v. 14, n. 5, p. 333-337, 2007.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020.

DE PETROCELLIS, L. et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1479-1494, 2011.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523, 2016.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L.. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 9, p. 771-784, 2004.

GUO, Y. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

JARJOU'I, A.; IZBICKI, G. Medical Cannabis in Asthmatic Patients. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, v. 22, n. 4, p. 232-235, 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.

KAPELLOS, T. S. et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency exacerbates inflammation and neutrophil recruitment. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 5, p. 6154-6167, 2019.

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, v. 191, p. 145-147, 2020.

KUHN, J. H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, v. 61, n. 21, p. 2738-2743, 2004.

LAPRAIRIE, R. B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790-4805, 2015.

LIU, A. P. et al. Cannabinoid receptor 2 activation alleviates septic lung injury by promoting autophagy via inhibition of inflammatory mediator release. **Cellular Signalling**, v. 69, p. 109556, 2020.

MCKALLIP, R. J. et al.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 2, p. 451-465, 2002.

MECHOULAM, R. The pharmacohistory of Cannabis sativa. **Cannabinoids as therapeutic agents**, p. 1-19, 1986.

MECHOULAM, R. et al. A random walk through a cannabis field. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 40, n. 3, p. 461-464, 1991.

MECHOULAM, R. et al. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 11, p. 757-764, 2014.

MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nature Reviews Immunology**, p. 1-8, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (Covid-19) na Atenção Primária à Saúde**. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília DF. Acesso em 15 de Novembro de 2020. Disponível em <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>.

NAGARKATTI, P. et al. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. **Future medicinal chemistry**, v. 1, n. 7, p. 1333-1349, 2009.

NICHOLS, J. M.; KAPLAN, B. L. F. Immune responses regulated by cannabidiol. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 5, n. 1, p. 12-31, 2020.

NTYONGA-PONO, M. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?. **The Pan African Medical Journal**, v. 35, n. Suppl 2, 2020.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report** – 60. 20/03/2020. 2020a. Acesso em 15 de Nov. de 2020. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report** – 66. 26/03/2020. 2020b. Acesso em 15 de Nov. de 2020. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report** – 171. 17/11/2020. 2020. Acesso em 15 de Nov. de 2020. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

PALOMARES, B. et al.  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinolic acid alleviates collagen-induced arthritis: Role of PPAR $\gamma$  and CB1 receptors. **British journal of pharmacology**, v. 177, n. 17, p. 4034-4054, 2020.

PUFFENBARGER, R. A.; BOOTHE, A. C.; CABRAL, G. A. Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells. **Glia**, v. 29, n. 1, p. 58-69, 2000.

RAJESH, M. et al. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 1, p. H610-H619, 2007.

RIBEIRO, A. et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, v. 37, n. 1, p. 35-41, 2015.

RIBEIRO, L. I. G; IND, P. W. Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: a structured literature review. **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2016.

RUSSO, E. B. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD). **Neuroendocrinology Letters**, v. 29, n. 2, 2008.

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

RUSSO, E. B.; MARCU, J. Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. In: **Advances in pharmacology**. Academic Press, 2017. p. 67-134.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 57-514, 2010.

SETHI, S. S. et al. Right Ventricular Clot in Transit in COVID-19: Implications for the Pulmonary Embolism Response Team. **JACC: Case Reports**, v. 2, n. 9, p. 1391-1396, 2020.

SILVA, T. F. et al. A 21st Century Evil: Immunopathology and new therapies of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.



TURNER, A. J.; HISCOX, J. A.; HOOPER, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. **Trends in pharmacological sciences**, v. 25, n. 6, p. 291-294, 2004.

VAN DEN BRAND, J. M. A. et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. **Journal of comparative pathology**, v. 151, n. 1, p. 83-112, 2014.

VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VUOLO, F. et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. **European Journal of Pharmacology**, v. 843, p. 251-259, 2019.

WANG, Z. et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 769-777, 2020.

WANG, B. et al. In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD Cannabis Sativa Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues. **MedRxiv**. 2020.

WILSON, Jennifer G. et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. **medRxiv**, 2020.

WU, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 934-943, 2020.

ZHU, W.; FRIEDMAN, H.; KLEIN, T. W.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase-1. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 286, n. 2, p. 1103-1109, 1998.

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