

Prospecção Tecnológica sobre o Uso Medicinal de *Cannabis Sativa* para Tratamento da Covid-19

Technological Prospection on the Medicinal Use of Cannabis sativa for the Treatment of Covid-19

Carmem Luíza Sartório¹

Deize Pereira Alexandrino Dias Santos²

Lúvia Carla de Melo Rodrigues¹

Paulo José Lima Juíz²

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

²Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Feira de Santana, BA, Brasil

Resumo

A Covid-19 caracteriza-se por disfunções orgânicas que podem repercutir na qualidade de vida do paciente e gerar sobrecarga no atendimento clínico do sistema público de saúde. A *Cannabis* medicinal tem despertado o interesse na comunidade científica, visto que pesquisas comprovam a segurança, a eficácia, o restabelecimento da homeostase e a conseqüente desmedicalização. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar o desenvolvimento científico e tecnológico sobre o uso medicinal de produtos à base de *Cannabis* e seus princípios ativos na Covid-19. A sintaxe utilizada para acessar os dados foi (COVID AND CANNAB+) /TI/AB/CLMS e palavras-chave *cannabinoid*, *cannabidiol* nos campos de busca título, resumo e reivindicações. Foram encontrados 24 documentos de patentes, depositadas especialmente nos Estados Unidos por empresas e Universidades. O desenvolvimento tecnológico mostrou o potencial terapêutico da planta. Há uma tendência de crescente investimento para o desenvolvimento de medicamentos à base de *Cannabis*, o que aponta como promissores os estudos nessa área.

Palavras-chave: *Cannabis* medicinal. Covid Longa. Fitocannabinoides.

Abstract

Covid-19 is characterized by organ dysfunctions which can affect the patient's quality of life and generate an overload in the public health system. Medicinal *Cannabis* has been aroused interest in the scientific community, as researches have been proved its safety, efficacy, reestablishment of homeostasis and, consequently, demedication. Therefore, the objective of this study was to verify the scientific and technological development on the medicinal use of *Cannabis*-based products. The syntax used to access the data was (COVID AND CANNAB+) /TI/AB/CLMS, and keywords *cannabinoid*, *cannabidiol* in the title, abstract and claims search fields. 24 patent documents were found, deposited especially in the United States by companies and Universities. Technological development has shown the therapeutic potential of *Cannabis*. There is a trend towards increasing investment in drug development by using *Cannabis*, which points to promising studies in this area.

Keywords: Medicinal *Cannabis*. Long Covid. Phytocannabinoids.

Áreas Tecnológicas: Saúde. Imunologia. Fisiologia. Farmacologia.



1 Introdução

Considerando o impacto causado pela maior pandemia descrita na atualidade, avoluma-se a busca por alternativas terapêuticas para a Covid-19, uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, que pode resultar em uma hiperativação do sistema imunológico, promovendo superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF- α na circulação, responsáveis por uma resposta inflamatória local e sistêmica. Esses efeitos culminam com inflamação pulmonar, febre, resfriado, tosse, dor óssea e problemas respiratórios, podendo causar pneumonia e fibrose pulmonar (HALEEM; JAVAID; VAISHYA, 2020). São descritas ainda alterações extrapulmonares, ou seja, que atingem outros sistemas, como distúrbios cardiovasculares, hematológicos, no sistema nervoso central, trato gastrointestinal, hepatobiliar e renal. Além dos efeitos descritos na fase infecciosa do vírus, também há o relato, cada vez mais frequente, de efeitos deletérios sobre a saúde geral do indivíduo, experimentada por pacientes após a fase aguda da Covid-19 (CASCELLA *et al.*, 2022), a chamada condição Pós-Covid ou Covid longa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2022), a Covid longa compreende um quadro prolongado de Covid no qual o paciente apresenta um quadro diverso de sinais e sintomas.

Embora os sintomas e sua gravidade possam variar muito entre os indivíduos, alguns dos sintomas comuns associados à Covid longa incluem fadiga, falta de ar, dor, distúrbios do sono e disautonomia, o que leva a uma perda de qualidade de vida, além de gerar sobrecarga dos sistemas de atenção à saúde devido à necessidade de planejamento e de desenvolvimento de estratégias para um atendimento multidisciplinar (AL-ALY; XIE; BOWE, 2021). A necessidade de tratamento e de suporte contínuo para pessoas que sofrem de Covid longa tem sido cada vez mais reconhecida, a exemplo: o National Health System (NHS) Norte-Americano e unidades especializadas no Sistema Único de Saúde (SUS), entre outros. Destaca-se também o interesse do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) que recentemente lançou uma convocatória para projetos de pesquisa que contribuam para o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação do Brasil na temática de Covid longa, avançando com o conhecimento na área e gerando dados que possam servir de subsídio para o enfrentamento no âmbito do sistema de saúde brasileiro (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES, 2022).

Portanto, apesar do acesso à vacinação, a disseminação do SARS-CoV-2, suas variantes e os efeitos agudos ou prolongados causados pela Covid-19, ressaltam a necessidade da utilização de medicamentos eficazes e seguros e que evitem complicações a longo prazo. Nesse contexto, há um crescente interesse com relação ao uso de produtos derivados da *Cannabis*, o que resulta no desenvolvimento de novas tecnologias e fomento ao empreendedorismo e à inovação (THE GREEN HUB, 2020).

Esse tipo de tratamento tem uma origem ancestral, tendo sido utilizado há mais de 2.000 a.C. para diversas afecções, especialmente aquelas de origem inflamatória (CROCCO, 2020). *Cannabis sativa* é uma espécie do Gênero *Cannabis* (Família Cannabaceae) provavelmente indígena do continente Asiático (SMALL, 2015) e que tem sido utilizada para diversas finalidades, desde a fabricação de tecidos (GROOM, 2014) até o uso medicinal (RUSSO *et al.*, 2008). A *Cannabis* medicinal tem como premissa o restabelecimento da homeostase e restabelecimento da saúde e bem-estar. São descritos diversos benefícios advindos de seus componentes – terpenos, flavonoides e fitocanabinoides. Esses últimos, especialmente o Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol) e

o CBD (canabidiol) têm uma miríade de ações e possibilidades de uso terapêutico já consagrados, e outros identificados por observação empírica, bem como em estudos básicos e clínicos.

Nesse contexto, merece destaque o efeito anti-inflamatório, neuroprotetor e imunomodulador do CBD, que é isento de efeitos psicoativos (KHODADADI *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2012), tendo sido apontado para potencial uso na infecção causada pelo SARS-CoV-2. Essa relação da Covid-19 com *Cannabis* medicinal tem sido demonstrada em estudos clínicos e pré-clínicos (HOLST; NOWAK; HOCH, 2022).

Nesse contexto, foi identificado, em modelos 3D artificiais de tecidos humanos (das vias aéreas e intestinais), que extratos de *Cannabis sativa* diminuem os níveis de proteína ACE2 e TMPRSS2, ambas requeridas para a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (WANG *et al.*, 2020). Também foi demonstrado que ácidos canabinólicos do cânhamo evitam a entrada do SARS-CoV-2 ao ligar-se à proteína Spike (VAN BREEMEN *et al.*, 2022). Foi relatado que o CBD inibe a infecção por SARS-CoV-2 em estudos *in vitro* (células) e *in vivo* (camundongos), bloqueando a replicação do SARS-CoV-2 em células epiteliais do pulmão, regulando positivamente a resposta ao estresse do retículo endoplasmático do hospedeiro e as vias de sinalização do interferon. Em um estudo realizado pelo National COVID Cohort Collaborative, com grupos pareados, foi demonstrado que o CBD (100 mg/ml de solução oral por prontuário médico) reduziu significativamente os resultados dos testes positivos para SARS-CoV-2, destacando, portanto, potencial preventivo do CBD em infecção por SARS-CoV-2, especialmente no estágio inicial (NGUYEN *et al.*, 2022).

Há estudos registrados no ClinicalTrials.org (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04997395) em andamento, onde está sendo verificada a viabilidade de uma formulação contendo canabidiol (CBD) de amplo espectro, com o objetivo de avaliar a segurança do CBD no tratamento de pessoas com diagnóstico positivo para Covid Longa (ClinicalTrials.org, 2021). No Brasil há um estudo em andamento na fase 3 em voluntários humanos (JORNAL DA USP, 2021). Segundo Crippa *et al.* (2021), estudos sobre a dose e a segurança são necessários para comprovar o uso do CBD na Covid-19.

Os resultados mencionados, nos estudos básicos e clínicos, apontam para um cenário de intensa pesquisa direcionada para a busca de novos fármacos para o tratamento da Covid-19 e suas sequelas, o que impacta diretamente no desenvolvimento de tecnologias por Universidades e Institutos de Pesquisa, bem como inovação em empresas, incentivando o crescimento no número de depósito de patentes sobre o tema. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi verificar o desenvolvimento científico e tecnológico sobre o uso medicinal de *Cannabis sativa* e de seus princípios ativos frente à pandemia de Covid-19. Foram analisados de forma prospectiva depósitos de patentes relacionados ao uso medicinal de *Cannabis* direcionados ao tratamento de Covid-19 e suas sequelas.

2 Material e Métodos

O presente trabalho foi realizado por meio de uma pesquisa documental exploratória em banco de patente e em *sites* de periódicos científicos, caracterizada como uma abordagem qualitativa e quantitativa.

O mapeamento de patentes foi realizado por meio da base de dados Orbit Intelligence, produzido pela Questel Orbit Inc, empresa franco-americana, uma das líderes globais nesse segmento desde a década de 1970. A sintaxe utilizada para acessar os dados sobre patentes relacionadas ao uso medicinal de *Cannabis sativa* e seus derivados foi (COVID AND CANNAB+) /TI/AB/CLMS. A estratégia de busca teve como objetivo identificar os documentos tanto pelo nome científico da espécie vegetal como pelos princípios ativos *cannabinoid*, *cannabidiol*. As palavras-chave foram, portanto, digitadas nos campos de busca TI=Título, AB=Abstract e CLMS= reivindicações, segundo mostrado na sintaxe. Considerando o objetivo do presente trabalho, qual seja, apresentar o desenvolvimento tecnológico sobre uso medicinal de *Cannabis* no período da pandemia de Covid, utilizou-se como lapso temporal, apenas informações patentárias após o ano de 2020, sendo a pesquisa realizada no dia 15/09/2022. Os critérios de exclusão para a seleção dos trabalhos foram: 1) exclusão de patentes em duplicatas e não relacionadas; 2) exclusão de patentes relacionadas a processos para extração de princípios ativos; 3) exclusão de patentes relacionadas a dispositivos usados para administração.

O referencial teórico sobre o tema foi descrito em livros, artigos, teses e nos sites de busca Scielo, Lilacs, Pubmed.

Para análise e descrição dos resultados, foram plotados figuras e quadro com o objetivo de mapear as tecnologias desenvolvidas, os principais inventores e titulares de patentes e os países onde as patentes foram depositadas.

3 Resultados e Discussão

Com base na estratégia de busca adotada, foram encontrados 40 documentos de patentes. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados para análise 24 documentos que descreviam o uso medicinal de *Cannabis* e seus derivados, com potencial para serem utilizados na terapia coadjuvante da Covid-19 (Quadro 1).

Quadro 1 – Exemplos de desenvolvimentos tecnológicos relacionados ao uso medicinal de *Cannabis sativa* e seus derivados no combate à Covid-19

(NÚMERO DE DEPÓSITO DE PATENTE) TÍTULO	DESCRIÇÃO
(WO2022123550) Cannabidiol for augmenting vaccine mediated immunity and prophylaxis of Covid-19	A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo canabidiol para administração com uma vacina para Covid-19, com objetivo de potencializar os efeitos do imunizante.
(US20220110910) Cannabinoid-containing complex mixtures for the treatment of cytokine release syndrome while preserving key anti-viral immune reactions.	São apresentadas misturas complexas de canabinoides e terpenos para modulação de pDC, monócitos, células T. A patente de invenção se propõe a desenvolver uma terapia para inflamação crônica ou uma resposta imune pró-inflamatória exacerbada.

(NÚMERO DE DEPÓSITO DE PATENTE) TÍTULO	DESCRIÇÃO
(WO2021191888) <i>Cannabis sativa</i> (hemp and cannabis) products for viral disease prevention and management.	A presente invenção descreve o uso de extratos de <i>Cannabis sativa</i> para reduzir os níveis de receptores ACE2 nos tecidos epiteliais orais, pulmonares e intestinais, impedindo assim a entrada de SARS-CoV-2 e vírus relacionados em mamíferos e ainda tratar ou prevenir a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, que precedem e estão subjacentes à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) na Covid-19.
(WO2021199078) Interaction of SARS-CoV-2 proteins with molecular and cellular mechanisms of host cells and formulations to treat Covid-19.	A presente invenção fornece composições farmacêuticas contendo canabidiol e métodos para tratamento de Covid-19, com o objetivo de ativar a imunidade inata do paciente.
(WO2021165992) Compositions and therapeutic uses of cannabidiol.	A invenção apresenta composições farmacêuticas com canabidiol para ativação de canais de sódio Nav1.5, para o tratamento de distúrbios cardíacos, bem como para minimizar os efeitos colaterais de outros agentes terapêuticos/fármacos que induzem, ou que provavelmente induzirão QT longo. A invenção fornece ainda composição farmacêutica de canabidiol para tratar ou evitar inflamação nos casos de Covid-19.
(WO202227053) Micelle preparations of full-spectrum hemp oil for treating type II diabetes, reducing inflammation during Covid-19, and improving sleep quality.	Esta divulgação fornece preparações de canabinoides para consumo humano que têm benefícios clínicos comprovados. As preparações são feitas de óleo de cânhamo micelizado, o que aumenta consideravelmente a absorção intestinal. O óleo micelizado pode ser combinado com canela ou óleo de cravo micelizado como intensificador de sabor. Os benefícios incluem uma redução nos níveis de citocinas inflamatórias, associados a quadros clínicos de Covid-19. Em indivíduos com diabetes tipo II, a preparação causa uma redução da glicemia, demonstrada por uma diminuição do nível de hemoglobina glicada circulante (HbA1c) e perda de peso. As preparações de canabinoides micelizados desta invenção também podem ser usadas para melhorar a qualidade do sono.
(WO2021224924) Cannabidiolic acid esters for treating respiratory distress including acute respiratory distress syndrome and coronavirus.	A presente invenção descreve o tratamento com base em formulações contendo um éster de ácido canabidiólico (CBDA) sozinho ou em combinação com um ou mais compostos canabinóides adicionais e um carreador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento de desconforto respiratório associado a viroses, incluindo infecção por coronavírus.
(WO2021245655) Compositions comprising cannabinoids and volatile anesthetics for inhalation and anti-viral uses thereof.	A presente invenção descreve composições farmacêuticas contendo canabinóides para administração pulmonar e seus usos no tratamento ou prevenção de infecções virais, em particular coronavírus. Especificamente, as composições de canabinoides contêm um anestésico volátil inalado e são administradas na forma de um aerossol gerado por um dispositivo gerador de aerossol.
(US20220031635) Treating Covid 19 by using a mixture of cannabinoids in micellized form to lower levels of pro-inflammatory cytokines and reduce risk of cytokine storm	Essa divulgação descreve uma formulação contendo uma mistura de canabidiol (CBD), tetrahydrocannabivarina (THCV) e canabidivar (CBDV) extraída das flores e folhas da <i>Cannabis sativa</i> . O óleo purificado é embalado com um surfactante em pequenas micelas, o que aumenta consideravelmente a absorção pelo trato gastrointestinal. O tratamento tem como benefícios reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias associadas a infecção por SARS-CoV-2. O tratamento diário de pacientes infectados com SARS-CoV-2 reduz o nível circulante das citocinas pró-inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6) em 25 a 50% ou mais. O nível de marcadores circulantes de inflamação em curso, como proteína C reativa (PCR) e/ou velocidade de hemossedimentação (EST) também são reduzidos.

(NÚMERO DE DEPÓSITO DE PATENTE) TÍTULO	DESCRIÇÃO
(US20220170119) Signaling Pathway of Cannabidiol (CBD) for Prevention and Treatment of Covid-19.	A invenção rastreou e identificou o Canabidiol (CBD), que pode ser usado para prevenção de infecções virais. A invenção também examinou e verificou que o CBD pode ser usado para prevenção da doença COVID-19, por uma via de sinalização chave de regulação positiva da expressão do gene TRIB3. A invenção também determinou que a dosagem ideal de tratamento com CBD para prevenção da doença Covid-19 é de 5 μM -10 μM .
(CN114732804) Application of cannabidiol-containing CBD extract in novel coronavirus pneumonia.	A invenção divulga a aplicação de um extrato de CBD contendo canabidiol para tratamento de pneumonia por coronavírus. O CBD de alta pureza inibe a replicação de SARS-CoV-2 em células epiteliais de pulmão humano. Para avaliar a ação, células A549 de câncer de pulmão humano expressando o receptor ACE2 humano exógeno (A549-ACE2) foram pré-tratadas com CBD em uma concentração de 0-10% por 2 horas antes da infecção por SARS-CoV-2 e, após 48 horas, a expressão de proteína viral S e título viral nas células foi monitorado. O canabidiol pode inibir a replicação do SARS-CoV-2, induzindo o estresse do retículo endoplasmático e a resposta imune inata de um hospedeiro.
(WO2021207149) System and method for aerosol particle production of submicron and nano structured materials.	Neste documento uma plataforma de aerossol multifuncional capaz de produzir e fornecer materiais submicrônicos e nanoestruturados para aplicações farmacêuticas, biomédicas e ambientais. O sistema divulgado usa pressões de gás moderadas para atomizar líquidos em gotículas de tamanho submicron que são 10-1000 vezes menores em diâmetro do que os sistemas comerciais e de pesquisa, o que permite uma nebulização ultrafina e distribuição de óleos terapêuticos viscosos, incluindo óleos de <i>Cannabis</i> medicinal, para os quais os sistemas de nebulização convencionais falham ou se tornam ineficazes. Esses sistemas podem ajudar pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) desenvolvida em casos difíceis de Covid-19.
(US20210244029) Antimicrobial compositions/	A presente divulgação descreve geralmente uma composição antimicrobiana compreendendo: uma solução aquosa compreendendo um sal de clorito com uma concentração que varia de cerca de 2.000 partes por milhão a cerca de 8.000 partes por milhão e pelo menos um sal de amônio quaternário com uma concentração que varia de cerca de 5.000 partes por milhão para cerca de 10.000 partes por milhão. As presentes composições são eficazes contra uma variedade de bactérias, vírus, bolores e fungos e podem ser usadas em uma variedade de aplicações. Tais aplicações incluem, sem limitação, ambientes de saúde e desinfecção de equipamentos, desinfecção de superfícies de alimentos, desinfecção agrícola e desinfecção de cuidados pessoais com as mãos.

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo

A maioria das tecnologias desenvolvidas com finalidade medicinal (descritas no Quadro 1) leva em conta o potencial anti-inflamatório dos derivados de *Cannabis sativa*, visto que, na etiopatogenia da Covid-19, a hiperestimulação do sistema imunológico tem como consequência a expressão exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, caracterizando um quadro clínico de maior severidade (HU; HUANG; YIN, 2021). Particularmente, o SARS-CoV-2 pode ativar células Th1 desencadeando a produção de GM-CSF (Fator estimulador de granulócito e monócitos), IL-6 (Interleucina-6), com consequente ativação de células CD14+ e CD16+, com considerável expressão de TNF- α (Fator de necrose tumoral- α), bem como IL-2, IL-4, IL-7, IFN- γ , MCP-1, coletivamente envolvidas na ativação da imunidade inata e adquirida e manifestações sistêmicas nos aparelhos digestório, respiratório e circulação sanguínea (ZHOU *et al.*, 2020).

Os trabalhos mostram o potencial anti-inflamatório da espécie vegetal em função do potencial imunomodulador capaz de inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, porém não foram encontrados trabalhos sobre o aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, TGF- β , sendo esta última um potente ativador de plasmócitos produtores de IgA (anticorpo protetor de mucosa), o que mostra a necessidade de mais estudos para avaliar o mecanismo de ação dos derivados de *Cannabis*.

O tratamento diário de pacientes infectados com SARS-CoV-2 utilizando a tecnologia descrita pela patente US20220031635 “*Treating COVID 19 by using a mixture of cannabinoids in micellized form to lower levels of pro-inflammatory cytokines and reduce risk of cytokine storm*” reduziu o nível circulante das citocinas pró-inflamatórias TNF α e IL-6 em 25 a 50% ou mais. O nível de marcadores circulantes de inflamação em curso, como proteína C reativa (PCR) e/ou velocidade de hemossedimentação (EST) também foram reduzidos. Cabe ressaltar que, Segundo Crippa *et al.* (2021), estudos sobre a dose e segurança são necessários para comprovar o uso do CBD. Esse alerta torna-se necessário para entender a curva dose-resposta, bem como possíveis doses letais e efeitos adversos relacionados.

Considerando que a adsorção de SARS-CoV-2 ao seu receptor ACE2 na superfície da célula-alvo resulta na reduzida expressão de ACE2, seguida por um aumento na Angiotensina II e aumento na expressão de TNF- α e a forma solúvel de IL-6Ra (sIL-6Ra) (MURAKAMI; KAMIMURA; HIRANO, 2019), este trabalho traz uma ponderação sobre o mecanismo de ação (reduzir a expressão de receptores ACE2) proposto pela tecnologia WO2021191888 “*Cannabis sativa (hemp and cannabis) products for viral disease prevention and management*”. Essa tecnologia tem como objetivo impedir a adsorção do vírus ao seu receptor, porém conforme descreveram Hirano e Murakami (2020), inibir a expressão de ACE2 pode resultar em aumento da inflamação, o que traz um sinal de alerta sobre possíveis efeitos adversos do uso da tecnologia sobre o sistema imune.

Entre os fitocanabinoides, o canabidiol é um dos mais farmacologicamente ativos (RONG *et al.*, 2017), com ação antidepressiva, anticonvulsivante (LIM; SEE; LEE, 2017) e a vantagem de não ser psicoativo, além de apresentar propriedade anti-inflamatória e atividade antioxidante superior à vitamina C e α -tocoferol (IFFLAND; GROTHENHERMEN, 2017), o que mostra o seu potencial terapêutico para tratamento de doenças cardiovasculares, pulmonares, neurodegenerativas, câncer e doenças metabólicas associadas ao estresse oxidativo e à inflamação (OGUNTIBEJU, 2019). As ações elencadas mostram um potencial farmacológico dos derivados de *Cannabis sativa* na terapia da síndrome pós-Covid, também conhecida como Covid longa.

A presença de receptores canabinoides em neurônios do córtex frontal, de células do trato gastrointestinal e de células do sistema imunológico indica uma gama de possíveis interações entre a droga e o corpo humano e apontam a importância de estudos sobre o uso medicinal de *Cannabis*, especialmente aqueles relacionados ao controle da dor crônica, uma condição que assola grande parte da população e cujo manejo clínico medicamentoso, especialmente por opioides, é acompanhado de efeitos adversos, dependência química e overdose (DOWELL; HAEGERICHS; CHOU, 2016). Tal propriedade analgésica é de suma importância, e, no caso da Covid longa, poderia ser um tratamento eficaz no manejo de pacientes, já que a dor vem sendo descrita na literatura como uma sintomatologia reportada por pacientes acometidos pela doença (ANDRADE *et al.*, 2021).

Gonen e Amital (2020) descreveram que o uso de *Cannabis* e seus derivados químicos é promissor em doenças reumáticas, particularmente na fibromialgia, mas os autores indicam a necessidade de estudos longitudinais que comprovem a segurança, em função da existência de interações medicamentosas e efeitos adversos associados, sendo, portanto, uma opção terapêutica adequada quando outras tentativas não surtiram o efeito desejado. Estudos sobre interações medicamentosas são de suma importância, especialmente em pacientes com Covid-19 graves ou com sequelas, visto que esses indivíduos necessitam de medicamentos de diversas classes para manejo da doença e, portanto, as interações podem ser agonistas e antagonistas com consequências que podem, inclusive, ser fatais.

O uso terapêutico de *Cannabis* deve levar em conta um protocolo de intervenção planejado a partir das necessidades dos pacientes, visto que efeitos adversos, como pancreatite em indivíduos jovens (JOHN *et al.*, 2019) e infarto agudo do miocárdio (LANDA *et al.*, 2019), têm sido relatados, a despeito de baixos índices de morbimortalidade publicados e que evidenciam a segurança do uso dessa planta com finalidade terapêutica (LAKE; SOCÍAS; MILLOY, 2020). A maior parte desses efeitos colaterais normalmente vem associado a doses inadequadas e que podem, em sua maioria, ser mitigados adotando-se um esquema terapêutico de titulação baixa e lenta – “*start low and go slow*” (MACCALLUM; RUSSO, 2018).

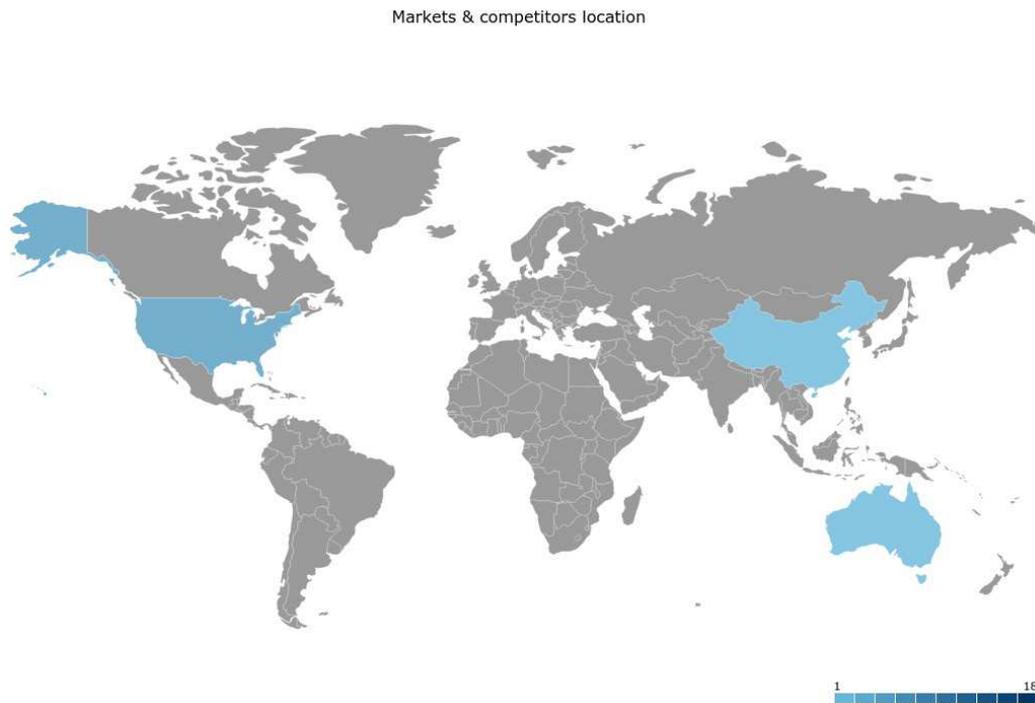
A Figura 1 mostra os principais países onde foram depositadas as tecnologias. Percebe-se que os Estados Unidos, China e Austrália possuem, com liderança para os Estados Unidos, o maior número de depósitos de patente. No entanto, a empresa líder em depósito, com sede no Canadá e Índia, é uma empresa chamada Akseera Pharma, que no LinkedIn é descrita como uma empresa orientada para a ciência inovadora com soluções que atendem às necessidades médicas não atendidas globalmente. No link <https://www.mitacs.ca/en/partner/akseera-pharma-corp>, podem ser observadas pesquisas da Akseera Pharma sobre canabidiol.

No Brasil, com base na estratégia de busca adotada, não foram encontrados depósitos, o que pode ser reflexo da legislação brasileira. Apesar de, inicialmente, a *Cannabis sativa* como substância psicotrópica no Brasil ter sido prevista na Lista E (Lista de Plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas), item 1, da Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, recentemente esse regime jurídico foi alterado e flexibilizado.

Atualmente, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 327, de 9 de dezembro de 2019, dispõe sobre os procedimentos para a concessão da autorização sanitária para fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. Em seu artigo 4º, a RDC informa:

Os produtos de *Cannabis* contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Parágrafo único. Os produtos de *Cannabis* poderão conter teor de THC acima de 0,2% desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais (BRASIL, 2019, art. 4º)

Figura 1 – Países (tons azuis) onde foram depositadas patentes sobre o uso medicinal de *Cannabis sativa*

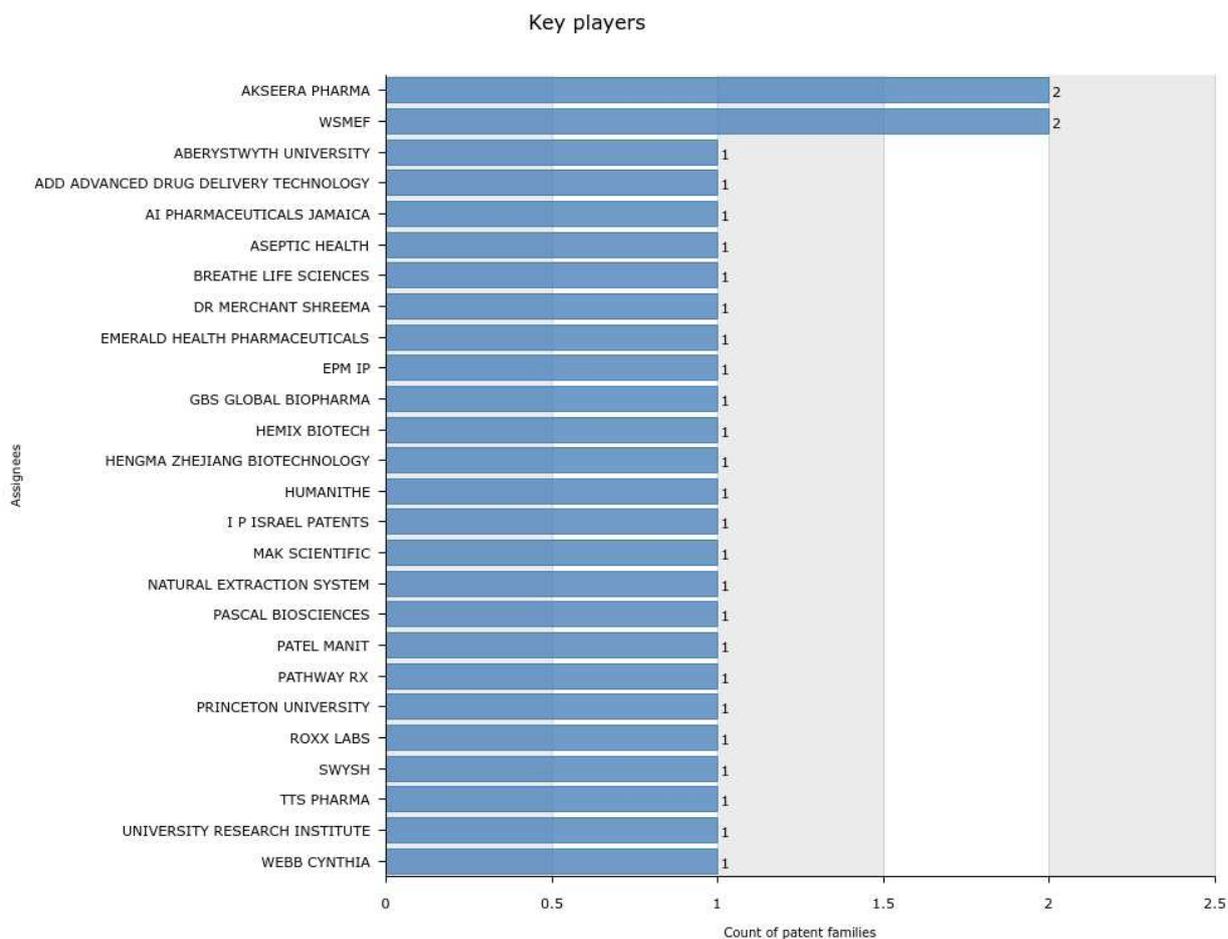
Fonte: Questel Orbit (2022)

A obtenção de autorização emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é mandatória para que os pesquisadores possam realizar pesquisas com a *Cannabis*, de modo que, salvo com o cumprimento dessa formalidade legal, uma pesquisa que se proponha a utilizar *Cannabis sativa* para fins medicinais pode ser considerada ilegal, e os pesquisadores podem estar sujeitos às sanções previstas na Lei de Drogas.

Ademais, sob o ponto de vista da propriedade intelectual, os pedidos de concessão de patente de medicamentos que envolvam *Cannabis sativa*, devido ao rigor das normas que regulamentam plantas que podem ser utilizadas para a produção de entorpecentes ilícitos, ou mesmo, aos aspectos culturais de moralidade em relação ao vegetal, podem ser negados pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), pois pelo fato de existir desconhecimento do regime jurídico previsto pelas novas normas da Anvisa, poder-se-ia supor que o objeto de patente de medicamento à base de *Cannabis sativa* é “contrário à moral, aos bons costumes e à segurança, à ordem e à saúde públicas”, nos termos do artigo 18, inciso I, da Lei n. 9.279/1996 (Lei da Propriedade Industrial) (BRASIL, 1996) e, com base nesse dispositivo, provavelmente o pedido seria indeferido por violação à regra de patenteabilidade.

A flexibilização da regulação de exploração da *Cannabis* altera a dificuldade para o desenvolvimento da pesquisa científica sobre os efeitos medicinais da *Cannabis sativa*, e portanto, espera-se que, com as novas normativas, o desenvolvimento tecnológico na área deva aumentar no Brasil, com estímulo ao depósito de patentes e exploração dessa área pela indústria farmacêutica no país, bem como entre empresas nacionais e estrangeiras com atuação no mercado brasileiro e, especialmente, nas Universidades brasileiras, visto que, como observado na Figura 2, três Universidades configuram entre os principais *players* do mercado: a Aberystwyth University (Reino Unido), a Princeton University (Estados Unidos) e a University Research Institute (Estados Unidos).

Figura 2 – Número de depósitos de patente sobre o uso medicinal de *Cannabis sativa* realizado por Empresas, Universidades e Institutos de Pesquisa

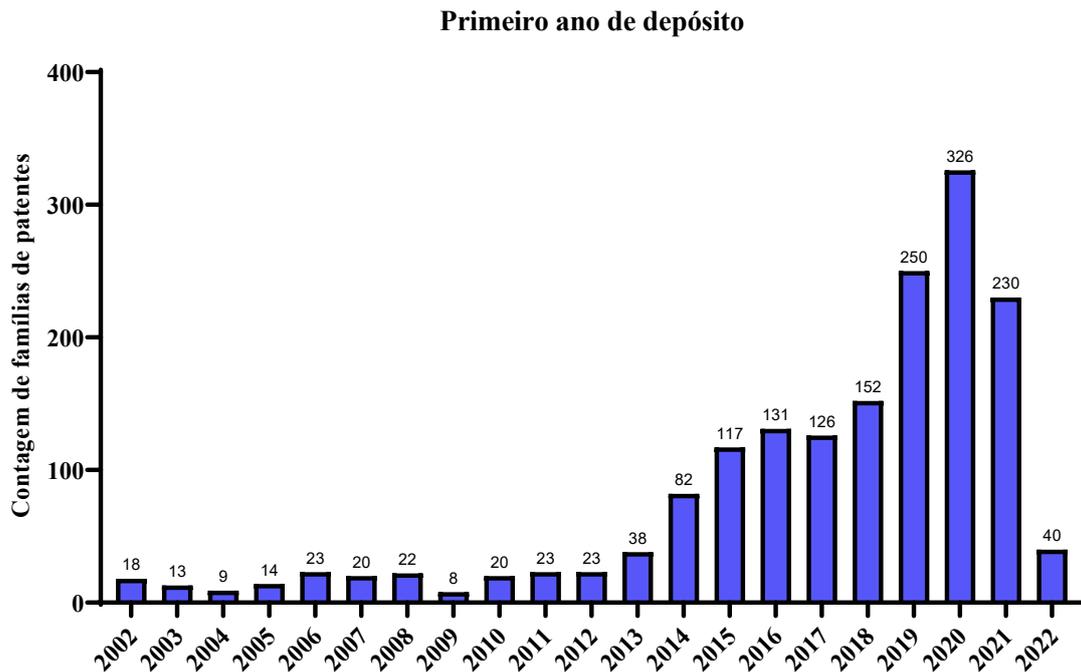


Fonte: Questel Orbit (2022)

Considerando que este trabalho teve como método selecionar apenas as patentes depositadas após 2020, com o objetivo de avaliar o impacto da pandemia de Covid-19 no desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos derivados de *Cannabis*, o estudo mostra que, dos 24 documentos relacionados, 20 foram descritos no ano de 2021 e apenas quatro em 2022, possivelmente em função da fase de sigilo em que permanecem os depósitos recentes.

O presente trabalho procurou também avaliar a evolução temporal de todos os depósitos de patentes relacionados à *Cannabis sativa*, incluindo processos e dispositivos em um período de 20 anos, sendo a estratégia de busca modificada para (CANNABIS SATIVA)/TI/AB/CLMS. Os resultados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3 – Número de depósito de patentes de tecnologias associadas à *Cannabis sativa*



Fonte: Questel Orbit (2022)

A curva de crescimento apontada na Figura 3 indica que esse tema vem sendo explorado. Segundo Hussain *et al.* (2021), o número de publicações científicas sobre o tema vem aumentando, sendo que os aspectos clínicos sobre o uso medicinal da *Cannabis* permaneceram como foco principal desde o início, com quase 94,76% de artigos publicados, incluindo 64,51% artigos em áreas médicas, 19,55% em ciências farmacêuticas e 10,70% em neurociências. Em contraste, a biologia vegetal e as ciências agrícolas compreendiam apenas 2,62% dos artigos, seguidos por 0,71% de genômica e 0,07% de pesquisa de *Cannabis* baseada em bioinformática. De fato, esse é um tema promissor e indicativo para uma tendência de crescente investimento no mercado para o desenvolvimento de medicamentos a partir de princípios ativos extraídos de *Cannabis sativa*.

4 Considerações Finais

O desenvolvimento de tecnologias a partir de produtos à base de *Cannabis* medicinal indica o potencial terapêutico dessa espécie vegetal na infecção por SARS-CoV-2, bem como sobre os efeitos persistentes da doença, a chamada Covid Longa. Nesse contexto, observa-se que os trabalhos científicos e a prospecção tecnológica relacionada a produtos à base de *Cannabis* para uso na Covid-19 têm surgido com grande interesse, especialmente entre 2019 e 2022.

Considerando-se especificamente a distribuição geográfica das inovações tecnológicas encontradas, representadas especificamente pelo número de depósito de patentes relacionadas ao uso medicinal de *Cannabis sativa*, destaca-se a ausência de produtos que se referem à *Cannabis* no Brasil. Essa lacuna gera um lapso em possibilidades de participação em um mercado em franca ascensão e que nos mantém à margem dos benefícios de crescimento econômico e tecnológico, permanecendo então na dependência de outros países para a importação de pro-

duto e de tecnologias para o uso medicinal de produtos à base de *Cannabis*. Esses produtos têm demonstrado benefícios que são descritos em artigos científicos, básicos e clínicos, e, por sua premissa de restabelecimento da homeostase, eles têm retornado como uma terapêutica muito promissora de diversas enfermidades e, especificamente, para os efeitos da Covid-19.

Estados Unidos é o país que mais recebeu depósitos de patentes relacionados ao tema. Cabe destacar a participação, entre os inventores, das Universidades Aberystwyth University (Reino Unido), Princeton University (Estados Unidos) e University Research Institute (Estados Unidos). A pesquisa nessa área precisa ser estimulada e essa barreira deverá ser superada no Brasil em função das novas normativas em vigor, o que poderá estimular a inovação no país, especialmente na área farmacêutica.

As abordagens tecnológicas descritas colocam em pauta a importância da *Cannabis* no cenário científico e tecnológico mundial e abrem espaço para que novas pesquisas sejam realizadas com o objetivo de compreender os mecanismos de ação, a dose-resposta e os efeitos adversos envolvidos na interação dos princípios ativos em nível celular.

5 Perspectivas Futuras

Diversos estudos já apontam para as vantagens do uso medicinal de *Cannabis sativa* e seus derivados, o que estaria em conformidade com o regime jurídico constitucional do direito à saúde, positivado no artigo 196 da Constituição Federal (BRASIL, 1988), segundo o qual, o Estado deve zelar pela saúde e garantir a redução do risco de doenças mediante políticas sociais e econômicas.

Nesse contexto, o Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou a Resolução n. 2.113, de 30 de outubro de 2014, para autorizar que médicos prescrevessem o uso compassivo do canabidiol para crianças e jovens portadores de epilepsia e refratários às terapias tradicionais, em caráter restrito e controlado, inclusive com cadastramento dos médicos prescritores em lista própria junto ao CFM.

Em 2016, a Anvisa publicou a RDC n. 66/2016, com o objetivo de regulamentar e de ampliar as alterações normativas que diziam respeito à *Cannabis* e de alterar o regramento da Portaria n. 344/1998 que previa a proibição de prescrição dessa planta por profissional médico, de modo a autorizar a prescrição da *Cannabis sativa* para tratamento de saúde, em caráter excepcional, e ratificou a autorização de importação desses medicamentos, em consonância com o regramento da RDC n. 17/2015.

Em 2017, a Anvisa incluiu o primeiro medicamento importado à base de *Cannabis sativa* na lista de Medicamentos Específicos, o Mevatyl (tetrahydrocannabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/mL; solução spray), com registro solicitado pela sociedade empresarial Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. em 28/11/2014 (BRASIL, 2017).

Diante desse cenário e com a recente aprovação da RDC n. 327/2019, o presente estudo prospectivo aponta para um mercado em potencial, bem como para o desenvolvimento de novas tecnologias por Universidades e empresas, especialmente na área farmacêutica.

Esses avanços apresentam um interesse não apenas para o crescimento do mercado, empregabilidade e possibilidades de avanço científico e tecnológico para o Brasil, mas principalmente trarão benefícios à saúde e ao bem-estar da população pela possibilidade de acesso, com menor

custo, a um tratamento para restabelecimento da homeostase e cujas eficácia e segurança vêm sendo pesquisadas, tendo sido obtidos resultados promissores que poderão repercutir tanto na saúde geral do paciente como para aquisição, pelo sistema público de saúde, de uma terapia alternativa e eficaz.

Referências

AL-ALY, Z.; XIE, Y.; BOWE, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. **Nature**, [s.l.], v. 594, n. 7.862, 2021.

ANDRADE, B. S. *et al.* Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. **Viruses**, [s.l.], 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 327, de 9 de dezembro de 2019. **Diário Oficial da União**, 11 dezembro 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 15 set. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NT 01-2017-Metavyl**. 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-e-especificos/informes/especificos/nt-01-2017-mevatyl.pdf/view>. Acesso em: 30 set. 2022.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília, DF: Senado Federal, 1988. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 15 set. 2022.

BRASIL. Presidência da República. Casal Civil. **Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm. Acesso em: 30 set. 2022.

CASCELLA, M. *et al.* **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) - StatPearls – NCBI Bookshelf**: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Long Covid or Post-COVID Conditions**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em: 30 set. 2022.

CLINICALTRIALS.ORG. **Feasibility of Cannabidiol for the Treatment of Long COVID**. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04997395>. Acesso em: 30 set. 2022.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Cannabis Cannabinoid Res.**, [s.l.], Oct 7, 2021. DOI: 10.1089/can.2021.0093. Epub ahead of print. PMID: 34619044.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 22, n. 3, 2020.

DOWELL, D.; HAEGERICHT, T. M.; CHOU, R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. **JAMA – Journal of the American Medical Association**, [s.l.], v. 315, n. 15, 2016.

- GONEN, T.; AMITAL, H. Cannabis and cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases. **Rambam Maimonides Medical Journal**, [s.l.], v. 11, n. 1, 2020.
- GROOM, Q. R. C. Clarke & M. D. Merlin (2013) – Cannabis: Evolution and Ethnobotany. **Plant Ecology and Evolution**, [s.l.], v. 147, n. 1, 2014.
- HALEEM, A.; JAVAID, M.; VAISHYA, R. Effects of COVID-19 pandemic in daily life. **Current Medicine Research and Practice**, [s.l.], v. 10, n. 2, 2020.
- HIRANO, T.; MURAKAMI, M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. **Immunity**, [s.l.], v. 52, n. 5, 2020.
- HOLST, M.; NOWAK, D.; HOCH, E. Cannabidiol As a Treatment for COVID-19 Symptoms? A Critical Review. **Cannabis Cannabinoid Res.**, [s.l.], Jul. 26, 2022. DOI: 10.1089/can.2021.0135. Epub ahead of print. PMID: 35881839.
- HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [s.l.], 2021.
- HUSSAIN, T. *et al.* Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives. **iScience**, [s.l.], 2021.
- IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. **Cannabis and cannabinoid research**, [s.l.], 2017.
- JOHN, J. *et al.* A Case of Cannabis-induced Acute Pancreatitis. **Cureus**, [s.l.], 2019.
- JORNAL DA USP. **Pesquisa avalia Canabidiol no tratamento de pacientes com COVID longa**. 2021. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/pesquisa-avalia-canabidiol-no-tratamento-de-pacientes-com-covid-longa/>. Acesso em: 30 set. 2022.
- 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**, [s.l.], v. 5, n. 3, 2020.
- LAKE, S.; SOCÍAS, M. E.; MILLOY, M. J. Evidence shows that cannabis has fewer relative harms than opioids. **CMAJ**, [s.l.], 2020.
- LANDA, E. *et al.* Cannabis-induced Acute Coronary Syndrome: A Coincidence or Not? **Cureus**, [s.l.], 2019.
- LIM, K.; SEE, Y. M.; LEE, J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [s.l.], 2017.
- MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European Journal of Internal Medicine**, [s.l.], 2018.
- MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES. **Chamada Pública prevê R\$27 milhões para pesquisa sobre COVID longa**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/noticias/2022/08/chamada-publica-preve-r-27-milhoes-para-pesquisa-sobre-covid-longa#:~:text=Covid%20longa%20%2D%20Segundo%20a%20chamada,causa%20a%20COVID%2D19%E2%80%9D>. Acesso em: 30 set. 2022.

MURAKAMI, M.; KAMIMURA, D.; HIRANO, T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. **Immunity**, [s.l.], 2019.

NGUYEN, L. C. *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. **Science Advances**, [s.l.], v. 8, n. 8, 2022.

OGUNTIBEJU, O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, [s.l.], v. 11, n. 3, 2019.

QUESTEL ORBIT. [Base de dados – Internet]. Questel Orbit Inteligence. 2022. Disponível em: <https://www.orbit.com>. Acesso em: 15 set. 2022.

RIBEIRO, A. *et al.* Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A_{2A} receptor. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 678, n. 1-3, 2012.

RONG, C. *et al.* Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. **Pharmacological Research**, [s.l.], 2017.

RUSSO, E. B. *et al.* Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. **Journal of Experimental Botany**, [s.l.], v. 59, n. 15, 2008.

SMALL, E. Evolution and Classification of *Cannabis sativa* (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. **Botanical Review**, [s.l.], v. 81, n. 3, 2015.

THE GREEN HUB. **Inovação e empreendedorismo na indústria da Cannabis**. 2020. Disponível em: <https://thegreenhub.com.br/inovacao-e-empendedorismo-na-industria-da-cannabis/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

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

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

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Post Covid-19 condition (Long COVID)**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Acesso em 16 nov. 2022.

ZHOU, Y. *et al.* Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. **BioRxiv**, [s.l.], 2020.

Sobre os Autores

Carmem Luíza Sartório

E-mail: carmemsartorio@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2341-1596>

Doutora em Ciências Fisiológicas – Área de Concentração – Fisiologia Cardiovascular.

Endereço profissional: Av. Marechal Campos, n. 1.468, Maruípe, Vitória, ES. CEP: 29043-900.

Deize Pereira Alexandrino Dias Santos

E-mail: deizealexandrino@aluno.ufrb.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3077-4528>

Especialista em Metodologia Científica.

Endereço profissional: Av. Centenário, n. 697, Sim, Feira de Santana, BA. CEP: 44042-280.

Lívia Carla de Melo Rodrigues

E-mail: livia.melo.rodrigues@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6004-7981>

Doutora em Ciências Fisiológicas – Área de concentração em Neurociências.

Endereço profissional: Av. Marechal Campos, n. 1.468, Maruípe, Vitória, ES. CEP: 29043-900.

Paulo José Lima Juíz

E-mail: limajuiz@ufrb.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-4397>

Doutor em Biotecnologia.

Endereço profissional: Av. Centenário, n. 697, Sim, Feira de Santana, BA. CEP: 44042-280.