

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

ANTONELY CÁSSIO ALVES DE CARVALHO

***CANNABIS SATIVA* NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Orientador: Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho

MARILIA

2020

ANTONELY CÁSSIO ALVES CARVALHO

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Interações Estruturais e
Funcionais na Reabilitação da
Universidade de Marília para obtenção do
título de Mestre em Interações Estruturais
e Funcionais na Reabilitação, na área de
concentração Bases Estruturais e
Funcionais da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Coorientadora: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

MARÍLIA

2020

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Antonely Cássio Alves de Carvalho

Carvalho, Antonely Cássio Alves de
Cannabis Sativa nas doenças inflamatórias intestinais /
Antonely Cássio Alves de Carvalho. - Marília: UNIMAR, 2020.
65f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações
Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e
suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de
Marília, Marília, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Canabidiol 2. Cannabis Sativa 3. Colite Ulcerativa 4. Doença
de Chron 5. Doença Inflamatória Intestinal I. Carvalho, Antonely
Cássio Alves de

CDD – 616.34

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANTONELY CÁSSIO ALVES DE CARVALHO

CANNABIS SATIVA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: ____/____/_____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

Ao Senhor Deus que está sempre presente na minha vida, por ter me fortalecido no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais Adélia e Aristeu que mesmo na sua simplicidade e humildade sempre me apoiaram e estimularam nos estudos. Obrigado por todos os ensinamentos morais que me transmitiram durante nossas vidas.

A minha querida esposa Flaviana que teve muito carinho e paciência durante toda a minha dedicação ao Mestrado nos últimos dois anos.

Aos meus filhos amados Gustavo e Luiza que mesmo na sua inocência souberam entender os momentos de ausência para dedicação aos estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço sem reservas:

A Deus por me conceder saúde, força e inteligência para superar as dificuldades.

Na minha humilde pessoa, quero dedicar a Dissertação do meu Mestrado a uma GRANDE PROFESSORA DOUTORA que marcou minha vida, com ensinamentos técnicos e de amizade, respeito, apoio, tanto na época da minha graduação há 20 anos atrás, como nos últimos dois anos no Mestrado. Amiga, comadre Professora Dra. Sandra Maria Barbalho, a quem faço com com muita honra e orgulho esta sincera homenagem, pois além de orientadora é acima de tudo uma amiga-irmã, a quem serei grato eternamente;

Ao amigo-irmão Ricardo A. Goulart, por sempre estar ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida nos últimos 20 anos e por me incentivar e apoiar a ingressar no curso do Mestrado da UNIMAR;

À minha coorientadora Professora Dra. Elen Landraf Guiguer;

Ao Professor Dr. Adriano Cressoni Araujo;

Ao Professor Dr. Rogério Leone Buchaim;

Às graduandas do Curso de Medicina da UNIMAR Samylla Vaz de Marqui e Gabriela Achete de Souza;

À minha assessora Daniele Veiga pelo apoio técnico;

Aos amigos da primeira turma de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação Unimar;

À Universidade de Marília Unimar;

Aos docentes do programa de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação Unimar.

Muito obrigado !!!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Agradeço imensamente:

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antônio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao coordenador do programa de pós-graduação Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

Às secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por uma condição gastrointestinal crônica e recorrente, incluindo principalmente a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (CD). *Cannabis sativa* (CS) tem sido muito estudada e tem sido considerada para utilização com fins medicinais, recreativos e religiosos. Os compostos de CS mais estudados são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) que podem ativar os Receptores Canabinóides endógenos 1 e 2. Canabigerol, canibrocromeno e mais de 100 outros tipos de compostos também estão presentes. Além de muitos papéis terapêuticos relevantes em virtude das propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, ainda há muita controvérsia sobre o consumo dessa planta, uma vez que o uso indevido pode levar a sérios problemas de saúde. Por essas razões, o objetivo desta revisão foi investigar os efeitos da CS no tratamento da RCU e da DC. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, PMC, EMBASE e Cochrane. Os estudos mostram que, de um modo geral, o uso de CS leva à melhora dos escores de RCU e DC e da qualidade de vida. Embora a literatura mostre efeitos antioxidantes e antiinflamatórios relevantes que poderiam melhorar os escores da RCU e da DC, ainda não é possível estabelecer um critério de tratamento, uma vez que os estudos não possuem padronização quanto à variedade e parte da planta utilizada, via de administração e doses. Portanto, sugere-se cautela no uso de CS na abordagem terapêutica das DII até que sejam realizados ensaios clínicos com padronização quanto às doses, formas de administração e número relevante de pacientes.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal, Colite Ulcerativa, Doença de Chron, *Cannabis sativa*; canabidiol.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by a chronic and recurrent gastrointestinal condition, including mainly Ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease (CD). *Cannabis sativa* (CS) has been widely studied and has been considered for use for medicinal, recreational and religious purposes. The most studied CS compound is tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) that can activate endogenous Cannabinoid Receptors 1 and 2. Cannabigerol, cannibromo-chromene and more than 100 other types of compounds are also present. In addition to many relevant therapeutic roles due to the anti-inflammatory and antioxidant properties, there is still much controversy about the consumption of this plant, since the misuse can lead to serious health problems. In addition to many relevant therapeutic roles due to the anti-inflammatory and antioxidant properties, there is still much controversy about the consumption of this plant, since the misuse can lead to serious health problems. For these reasons, the purpose of this review was to investigate the effects of SC in the treatment of UC and CD. The bibliographic search was carried out in the PUBMED / MEDLINE, PMC, EMBASE and Cochrane databases. Studies show that, in general, the use of CS leads to an improvement in RCU and DC scores and quality of life. Although the literature shows relevant antioxidant and anti-inflammatory effects that could improve the RCU and CD scores, it is not yet possible to establish a treatment criterion, since the studies do not have standardization regarding the variety and part of the plant used, route of administration and doses. Therefore, caution is suggested in the use of CS in the therapeutic approach of IBDs until clinical trials are carried out with standardization regarding doses, forms of administration and relevant number of patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, *Cannabis sativa*; cannabidiol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo de acordo com as diretrizes do PRISMA (MOHER et al., 2009).

Figura 2. Aspectos fisiopatológicos da RCU e da DC. Fatores genéticos e ambientais podem estar relacionados à interrupção das junções conectantes das células e ao aumento da permeabilidade, levando a uma resposta imune anormal. As consequências são a estimulação desequilibrada de TLR e NFκ-β, levando à superexpressão de biomarcadores pró-inflamatórios (IL-1β, IL-4-6, IL-17, TNF-α e INF) e expressão reduzida de IL-10 e TGF-β. TLR: Tool Like REceptor; NFκ-β: Fator nuclear kappa-beta; INF-γ: Interferon-γ; TNF-α: Fator de Necrose Tumoral-α; IL: Interleucina; TH: célula T auxiliar; Células Treg: células T reguladoras; RCU: colite ulcerativa; DC: Doença de Crohn.

Figura 3. Efeitos da *Cannabis sativa* ou seus derivados na fisiopatologia das DII. TLR: Tool Like Receptor; CB: receptor de canabidiol; NFκ-β: Fator nuclear kappa-beta; TH: célula T auxiliar; Treg: células T reguladoras; DII: Doenças Inflamatórias Intestinais; QV: Qualidade de Vida.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 2. Alguns fitocompostos relevantes encontrados em *Cannabis sativa* e possíveis ações.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA	16
Estratégia de busca	17
Questão Focal	17
Critérios de elegibilidade e PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultados)	17
Extração de dados e seleção dos estudos.....	17
3 RESULTADOS.....	19
4 DISCUSSÃO.....	13
Doenças Inflamatórias Intestinais	14
<i>Cannabis sativa</i> e sistema endocanabinóide	16
Doenças inflamatórias intestinais e <i>Cannabis sativa</i>	16
RCU e <i>Cannabis sativa</i>	17
Doença de Crohn e <i>Cannabis sativa</i>	18
<i>Cannabis sativa</i>, doenças inflamatórias intestinais e efeitos adversos.	18
O uso de <i>Cannabis sativa</i> per se	19
Comentários finais	19
5 CONCLUSÃO	20
6 REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por uma condição gastrintestinal crônica e recorrente que pode resultar de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais que levam à inflamação intestinal. Elas podem afetar 200 pessoas para cada 100.000 adultos nos Estados Unidos e 400 para cada 100.000 no Reino Unido. A Retocolite Ulcerativa (UC) e a Doença de Crohn (CD) são as formas primárias de DII, e a incidência crescente está associada a fatores genéticos, estresse, dieta rica em açúcares e gorduras, ingestão reduzida de fibras e vitaminas e consumo de xenobióticos. Os principais sintomas relatados pelos pacientes incluem dor abdominal, diarreia, sangramento retal e perda de peso (HANSEN et al., 2019; LI et al., 2019; MAK et al., 2020; PELLINO et al., 2020).

Ainda não existem tratamentos completamente eficazes para essas doenças crônicas recorrentes. As terapias disponíveis geralmente estão associadas a inúmeros efeitos colaterais e representam um alto custo para os pacientes. Os medicamentos comumente usados são corticosteroides, agentes derivados do ácido acetilsalicílico, anti-TNF α e outras drogas imunomoduladoras. Embora esses medicamentos sejam úteis em muitos pacientes, outros não se beneficiam dos resultados dessas terapias. Além disso, podem levar a infecções oportunistas, supressão da medula óssea, malignidade secundária à imunossupressão e reações causadas pelo procedimento de infusão de medicamentos (PAPAMICHAEL et al., 2020). Como resultado, os tratamentos não convencionais podem ajudar a manter ou induzir a remissão e geralmente são baratos. Uma possibilidade de adjuvante terapêutico que tem sido explorada pelos médicos é o uso da *Cannabis sativa* (CS) ou seus derivados (HANSEN et al., 2019; KAFIL et al., 2019).

CS é uma subespécie do gênero *Cannabis* e tem sido usada para fins terapêuticos ou recreativos desde os tempos antigos. Os pioneiros nesse uso foram possivelmente os chineses e indianos. É caracterizada por conter hidrocarbonetos aromáticos chamados canabinóides e terpenos, localizados em diversas partes da planta. Estes compostos desempenham efeitos antioxidantes e antiinflamatórias e podem ser benéficos na abordagem terapêutica de várias doenças, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, dor neuropática, dor crônica, ansiedade, esquizofrenia e câncer. Pacientes com

DII também podem se beneficiar do uso dessa planta ou de seus derivados em virtude do extenso processo oxidativo e pró-inflamatório característico destas doenças (ANDERSEN et al., 2020; ARBOLEDA et al., 2020; CASSANO et al., 2020; DOWNER, 2020; MAAYAH et al., 2020; NAFTALI e DOR, 2020; WEINBERGER et al., 2020).

Porém, ainda há muita controvérsia quanto ao uso do CS, pois o uso indevido dessa planta pode levar a sérias consequências para a saúde. Por outro lado, a literatura mostra que pode ser útil no tratamento de pacientes com DII refratários às terapias convencionais (KIENZL et al., 2020). Por esses motivos, esta revisão sistemática teve como objetivo investigar os efeitos da CS no tratamento da RCU e da DC.

2 METODOLOGIA

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Esta pesquisa bibliográfica incluiu estudos observacionais, retrospectivos ou Ensaio Clínico Randomizado (ECR) publicados em inglês de janeiro de 2010 a janeiro de 2020. A seguinte combinação de termos que foi utilizada foi *Retocolite Ulcerativa* ou *Doença de Crohn* ou *doenças inflamatórias intestinais* ou *colite* e *Cannabis sativa* ou *canabinóides* ou *THC* ou *canabidiol*. As bases de dados consultadas foram PUBMED/Medline, PMC, EMBASE e Cochrane.

Questão Focal

A questão focal usada para esta revisão foi “A *Cannabis sativa* ou os canabinóides são eficazes no tratamento de pacientes com DII?”

Critérios de elegibilidade e PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultados)

Os critérios de elegibilidade para esta pesquisa seguiram o formato PICO (Patient, Intervention, Comparisons and Outcome) para Ensaio Clínico Randomizado. Os estudos envolvendo pacientes com RCU e DC que foram tratados ou que usaram CS ou canabinóides foram incluídos. Estudos de coorte de base populacional e estudos de coorte longitudinais com base na Internet também foram incluídos. Foram selecionados apenas artigos completos publicados nas bases de dados consultadas.

Extração de dados e seleção dos estudos

Dois revisores independentes (ACAC e SMB) realizaram a busca dos estudos envolvendo a questão focal com o objetivo de identificar as pesquisas nas bases de dados. Os resumos dos estudos foram avaliados e apenas os artigos na íntegra foram recuperados para dar suporte ao processo de tomada de decisão. Discordâncias entre os revisores foram avaliadas, discutidas e resolvidas por dois outros revisores (ELG e ACA).

Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos transversais e estudos de caso-controle. Os

critérios de exclusão incluíram artigos que não estavam na língua inglesa,, apresentações de pôsteres, relatos de caso e cartas ao editor.

As diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) deram suporte à busca e seleção dos estudos, assim como os dados que foram extraídos dos estudos.

3 RESULTADOS

RESULTADOS

Com base na lista dos estudos selecionados (Figura 1), os autores construíram a Tabela 1. Outros estudos com modelos animais e estudos *in vitro* foram utilizados para auxiliar na discussão.

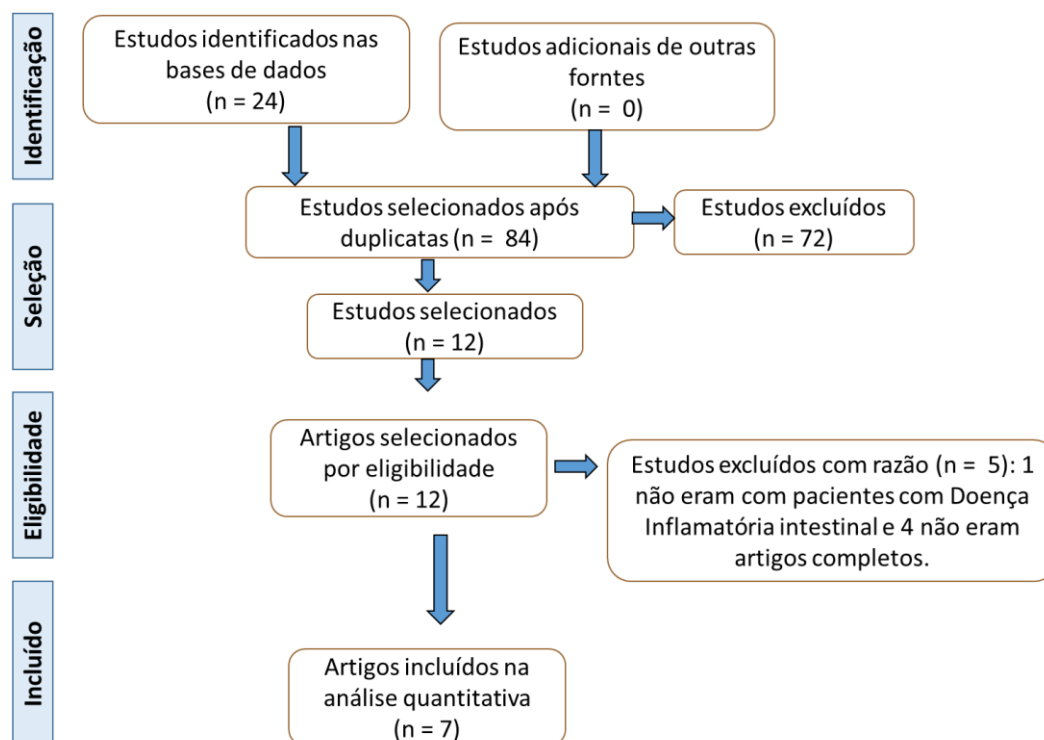


Figura 1. Diagrama de fluxo de acordo com as diretrizes do PRISMA (MOHER et al., 2009).

Os artigos selecionados para esta revisão incluíram um estudo observacional retrospectivo (NAFTALI et al., 2011), um estudo observacional prospectivo (LAHAT et al., 2012), dois ensaios clínicos controlados por placebo prospectivo (NAFTALI et al., 2013; NAFTALI et al., 2017), um estudo de coorte longitudinal baseado na Internet (KERLIN et al., 2018), um estudo duplo cego controlado por placebo (IRVING et al., 2018) e um estudo de coorte baseado na população (MBACHI et al., 2019). Cinco estudos foram realizados em Israel, um no Reino Unido e um nos Estados Unidos.

Cento e treze indivíduos estavam envolvidos em cinco ECR (62 com DC e 51 com DC), 39.802 participantes foram incluídos (298 eram usuários de CS) em um estudo de coorte de base populacional, 1166 indivíduos (1.045 com DC e 121 com UC) estavam envolvidos em um estudo de coorte longitudinal baseado na Internet e 30 indivíduos foram incluídos em um estudo observacional retrospectivo.

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos na revisão.

Referência	Tipo do estudo	Pacientes / intervenção	Resultados	Efeitos colaterais	Principais conclusões
MBACHI et al., 2019	Estudo de coorte de base populacional / Estados Unidos)	39.806 indivíduos com RCU (23-69 anos; 26.391 homens). Usuários de CS: 298; não usuários: 39508	A avaliação dos desfechos clínicos mostrou obstipação intestinal (6,4% versus 12,0%) e colectomia parcial ou total (4,4% versus 9,6%). Os usuários de CS apresentaram menor tempo de internação.	Não reportado	A CS pode mitigar algumas das complicações bem descritas da RCU entre pacientes hospitalizados.
KERLIN et al., 2018	Estudo de coorte longitudinal baseado na Internet / Israel	1.666 indivíduos (DC: 1045; RCU: 121; 116 mulheres; 503 homens) que completaram um inquérito de saúde com atualizações a cada 6 m. Usuários de CS recreativos ou prescritos: 114; não usuários: 1552.	A maioria dos usuários de CS (80,7%) percebeu melhora na dor (68%), apetite (49%), ansiedade (48%), fadiga (26%), frequência de fezes (23%), ganho de peso (20%), e sangue nas fezes (5%).	Ansiedade, dor, depressão e menor satisfação social.	Os usuários relataram melhora clínica dos sintomas de DII, mas relataram mais ansiedade, depressão e dor. O uso de CS pode ser maior em pacientes com sintomas de DII não bem tratados pelas abordagens médicas convencionais.
INVING et al., 2018	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo / 12	60 pacientes com RCU leve a moderada refratários a 5-ASA (16 mulheres; 44 homens). Grupo placebo n=31 (42,8±12,9y) e grupo tratado (n=29; 44,8 ± 15,1y) que recebeu cápsulas orais de gelatina com 50mg de CBD-RBE, 2xd, 30	A remissão foi observada em ambos os grupos em níveis aproximadamente iguais. O grupo tratado relatou uma redução na gravidade da doença, dor abdominal e relatou sentir-se melhor. Não foram encontradas diferenças para	Tontura e sonolência	O grupo tratado apresentou remissão clínica, mas sem significância estatística. Pacientes tratados com CS relataram melhora na

	semanas / Reino Unido	min antes das refeições da manhã e da noite. Os pacientes entraram em um período de aumento de dose de 2 semanas até atingir a dose máxima tolerada de até 250 mg, 2xd / 6 semanas.	consistência das fezes, sangramento e níveis de IL-2, IL-6 e TNF- α .		qualidade de vida, mostrando potencial para tratar RCU
NAFTALI et al. 2017	Ensaio duplo-cego, randomizado controlado por placebo / 8 semanas / Israel	19 pacientes com DC ativa (8 mulheres; 11 homens). Grupo placebo: n=9 (20-50 anos) e grupo tratado: n 10 (18-75 anos) que recebeu óleo de CBD oral (05 mg/cerca de 0,3 mg/kg) ou placebo 2xd.	Nenhuma melhora clínica de CDAI foi observada após o uso do CBD oral. Os testes de hemoglobina, albumina, PCR e função renal e hepática permaneceram inalterados com o tratamento.	Os efeitos colaterais não diferiram entre os grupos.	Os pacientes apresentaram remissão clínica sem significância estatística, ou qualquer outro efeito benéfico foi relatado.
NAFTALI et al., 2013	Ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo / 8 semanas / Israel	21 pacientes com DC ativa (9 mulheres; 12 homens). Grupo placebo: n=10 (26-48 anos); e grupo tratado: n = 11 (29-63 anos). A recomendação foi a inalação de CS, 2xd, na forma de cigarros contendo 11,5 mg de THC. Os cigarros do grupo do placebo continham flores de cannabis.	A remissão completa (pontuação CDAI <150) foi alcançada por 5/11 indivíduos no grupo CS e 1/10 no grupo placebo. Uma diminuição na pontuação CDAI de > 100 foi observada em 10/11 indivíduos no grupo CS e 4/10 no grupo placebo. Grupo CS relatou melhora do apetite e do sono.	Nenhuma diferença significativa nos efeitos colaterais (confusão, sonolência e náusea) para ambos os grupos.	Os pacientes apresentaram remissão clínica sem significância estatística. No entanto, a administração de CS inalada proporcionou benefícios na resposta clínica e na dependência de esteróides.
LAHAT et al., 2012	Teste aberto, prospectivo e de braço único / 3 meses / Israel	13 pacientes (4 mulheres; 9 homens); CD: 11 (28-62 anos), UC: 2 (28-31 anos) foram instruídos a usar cigarros com 50g de CS processada seca (inalada) sempre que	Após o tratamento, os pacientes relataram melhora das atividades diárias, diminuição da dor, melhora da percepção geral da saúde, capacidade	Não reportado	A administração de cannabis inalada pode promover melhora clínica em pacientes com DII.

		observassem dor. Eles foram orientados a fazer até 3 inalações dos cigarros preparados a cada vez durante 3 meses.	dos pacientes para trabalhar e manter atividades sociais. Os pacientes também apresentaram ganho de peso.		
NAFTALI et al., 2011	Estudo observacional retrospectivo / Israel	30 pacientes (26 homens e 4 mulheres; 21-65 anos) com DC usando CS (devido à falta de resposta à terapia convencional) foram entrevistados. Quatro pacientes usaram CS recreacionalmente.	A maioria dos pacientes usava CS inalada ou através da mistura em água (<i>bongs</i>), e todos relataram que o uso de da planta reduziu a atividade da doença (escala de Harvey-Bradshaw) e o uso de outros medicamentos.	Não reportado	O uso de CS apresenta efeitos positivos na atividade da DC.

CS: *Cannabis sativa*; THC: A9-tetra-hidrocanabinol; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral; IL: Interleucina; CBD: Canabidiol; CBD-RBE: extrato botânico rico em CBD; CD: doença de Crohn; CDAI: índice de atividade da doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal; RCU: Retocolite ulcerativa; 5-ASA: Ácido 5-aminossalicílico; PCR: proteína C reativa; d: dia.

4 DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Doenças Inflamatórias Intestinais

Apesar de um aumento acentuado de pacientes com DII, a RCU é mais prevalente do que a DC e mostra um padrão contínuo de inflamação restrito à superfície da mucosa do cólon. A extensão da inflamação é uniforme e raramente afeta o íleo terminal. Pode afetar todas as idades, mas os picos de incidência geralmente são encontrados entre a terceira e a quarta década de vida. O paciente costuma apresentar tenesmo, sangue nas fezes, perda de peso, diarreia, flatulência e dor abdominal, resultando em diminuição substancial da qualidade de vida. Além disso, fatores psicológicos podem estar associados ao quadro da doença, tanto na recidiva quanto no agravamento (MARTON et al., 2019; ANDREOU et al., 2020).

A prevalência de RCU é maior nos EUA e na Europa e pode variar em torno de 500 pacientes por 100.000 habitantes. Porém, em virtude da falta de profissionais experientes, acredita-se que este número seja subestimado. As variáveis etiológicas associadas ao desenvolvimento desta patologia ainda não são totalmente compreendidas. Alguns pesquisadores demonstraram que um padrão excessivo de resposta imunológica, juntamente com fatores psicológicos, dieta e predisposição genética, podem ser cruciais para o desenvolvimento dessa condição (ASTO et al., 2019; OLIVERA et al., 2019).

A DC consiste em uma inflamação granulomatosa segmentar que afeta principalmente o íleo terminal e o cólon, podendo atingir desde a cavidade oral até o ânus e difere da RCU, principalmente pelo padrão "salteado" da inflamação. Na fase de recidiva da doença, o paciente apresenta dor abdominal, diarreia, sangramento, febre e perda de peso. Como na RCU, fatores psicológicos podem estar associados. Outras complicações que podem ser observadas nos pacientes são estenoses, fístulas e abscessos. A fisiopatologia da DC também não está totalmente elucidada, mas a exposição microbiana, fatores genéticos e ambientais podem estar associados (MAZIEIRO et al., 2018; TAKENAKA et al., 2020).

A Figura 2 mostra alguns aspectos fisiopatológicos da RCU e da DC.

Existem cerca de 200 casos de DC para cada 100.000 habitantes na América do Norte e 100 para cada 100.000 habitantes na Europa Ocidental. Na cidade de São Paulo, a estimativa é de 14,8 casos para cada 100 mil habitantes. Cerca de 25% dos diagnósticos ocorrem antes dos 18 anos, mas o pico da doença ocorre entre os 20 e os 40 anos. Cerca de 75% dos pacientes necessitam de intervenções cirúrgicas para corrigir complicações decorrentes da doença. Como na RCU, os pacientes com DC também podem passar por períodos de remissão e períodos de crise (MARKOVIC et al., 2018; SKOK e SKOK, 2018; JANGI et al., 2020).

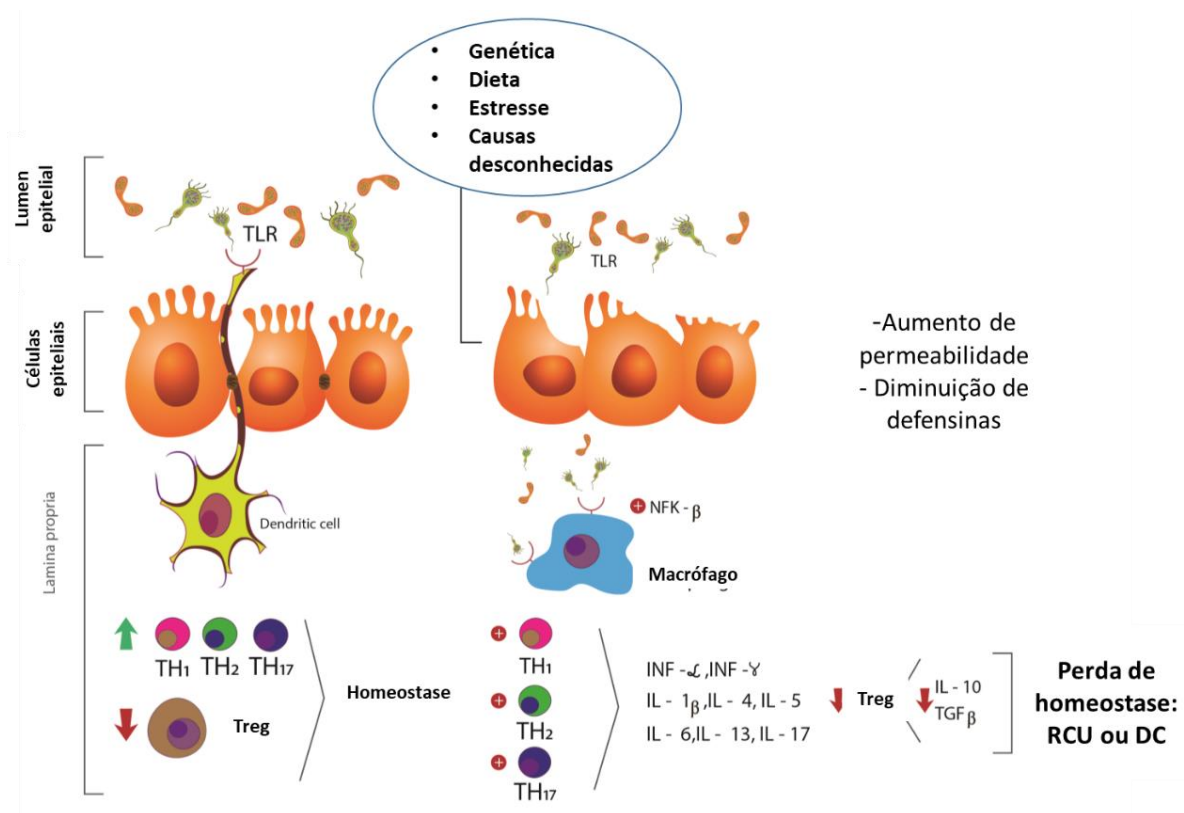


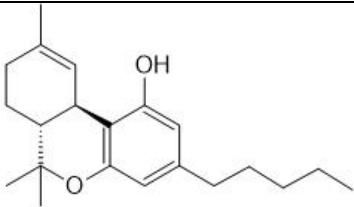
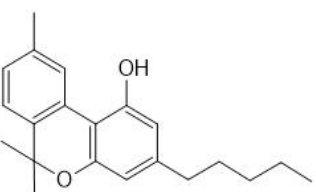
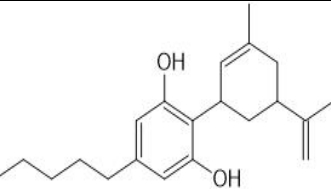
Figura 2. Aspectos fisiopatológicos da RCU e da DC. Fatores genéticos e ambientais podem estar relacionados à interrupção das junções conectantes das células e ao aumento da permeabilidade, levando a uma resposta imune anormal. As consequências são a estimulação desequilibrada de TLR e NF κ - β , levando à superexpressão de biomarcadores pró-inflamatórios (IL-1 β , IL-4-6, IL-17, TNF- α e INF) e expressão reduzida de IL-10 e TGF- β . TLR: Tool Like REceptor; NF κ - β : Fator nuclear kappa-beta; INF- γ : Interferon- γ ; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; IL: Interleucina; TH: célula T auxiliar; Células Treg: células T reguladoras; RCU: colite ulcerativa; DC: Doença de Crohn.

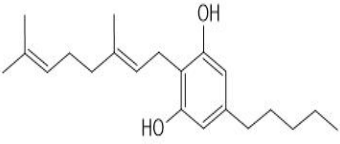
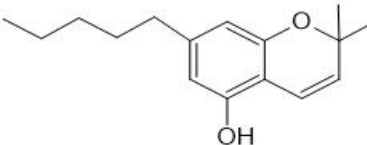
O aumento das taxas de pacientes com RCU ou DC tem aumentado a busca por terapias para pacientes refratários à terapia convencional e que apresentam menos efeitos colaterais. Por esses motivos, as plantas medicinais vêm ganhando a atenção de pesquisadores em todo o mundo.

***Cannabis sativa* e sistema endocanabinóide**

A CS é uma das plantas mais consumidas em todo o mundo e apresenta uma longa história em preparações medicinais, uso recreativo e uso em rituais religiosos. As folhas podem ser consumidas por via oral ou por inalação de vapores, e as sementes podem ser utilizadas na produção de óleos de cozinha. CS tem cerca de 100 fitoquímicos ativos conhecidos como canabinóides. Dentre eles, os mais estudados são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que podem ativar os Receptores Canabinóides endógenos 1 (CB1) e 2 (CB2). Canabigerol (CBG), canibro-cromeno (CBC) e mais de 100 outros tipos de compostos também estão presentes (MANDELBAUM, SUZANNE, 2017; AMBROSE, SIMMONS, 2018). CS também apresenta uma variedade de terpenos (mais de 200 foram descritos), incluindo monoterpenos (linalol, limoneno e α -pineno) e sesquiterpenos (β cariofileno e (-)- α -bisabolol). α -pineno e limoneno são alguns dos mais comuns (DOWNER, 2020). A Tabela 2 mostra alguns compostos importantes encontrados em CS e efeitos gerais.

Tabela 2. Alguns fitocompostos relevantes encontrados em *Cannabis sativa* e possíveis ações.

FITOCOMPONENTE	CB1	CB2	Outros	
 <p>9δ-tetrahydrocannabinol</p>	++	+	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de 5HT3A: redução de vômitos e dor; • Agonista do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma: vasorrelaxamento da aorta e artérias mesentéricas superiores. 	<p>Receptor CB1:</p> <p>Sistema nervoso central, periférico e entérico;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução da neurotransmissão excitatória, causando diminuição da motilidade intestinal; • Redução do glutamato do complexo vagal dorsal reduzindo o vômito; • Reduzida hipersensibilidade inflamatória periférica e hiperalgesia, reduzindo a dor; • Redução da produção de ácido gástrico.
 <p>Cannabinol</p>	+	++	<ul style="list-style-type: none"> • Agonista do canal catiônico potencial receptor transiente (TRPA1). 	<p>Receptor CB2:</p> <p>Tecidos imunológicos (macrófagos, neutrófilos, células epiteliais, células B e células T);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta os níveis de IL-10; • Produz antinociceção e redução do edema inflamatório.
 <p>Canabidiol</p>	+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista do GPR55; • Agonista da adenosina A1A e receptor A2A: redução da inflamação; • inibição do transportador de nucleosídeo Equilibrativo. 	

 <p>Canabigerol</p>	+	NR	<ul style="list-style-type: none"> • Agonista do adrenoceptor α_2; • Antagonista de 5HT1A; • Agonista de TRPA1; • Antagonista TRPM8. 	(ELSOHLY et al., 2017; TURNER et al., 2017; MAROON e BOST, 2018; PICARDO et al., 2019; MECCARIELLO et al., 2020; NAFTALI e DOR, 2020; PERISETTI et al., 2020)
 <p>Canabicromeno</p>	I	I	<p>Agonista de TRPA1; Agonista de TRPV3; Agonista de TRPV4.</p>	

++: Agonista com alta afinidade; +: Agonista com baixa afinidade; NR: Não relatado; I: Insignificante; CB1: receptor de canabinóide tipo 1; CB2: receptor de canabinóide tipo 2; 5HT3A: receptor de 5-hidroxitriptamina 3A; GPR55: receptor 55 acoplado à proteína G; 5HT1A: receptor 1A de 5-hidroxitriptamina; TRPA1: membro 1 da subfamília A do canal catiônico potencial do receptor transiente; TRPM8: Membro 8 da subfamília M do canal de cátions do potencial receptor transiente; TRPV3: Membro 3 da subfamília V do canal de cátions do potencial receptor transiente; TRPV4: Membro 4 da subfamília V do canal de cátions do potencial receptor transiente.

O sistema endocanabinoide (SEC) são os receptores canabinoides clássicos (CB1 e CB2), bem como os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), o receptor GPR55 órfão e o TRPV (receptor vaniloide). Esses alvos são encontrados na mucosa gástrica, no sistema nervoso entérico e no sistema imunológico. Endocanabinóides, como anandamida e 2-araquidionilglicerol são moléculas relacionadas à sinalização lipídica intercelular resultante da demanda por precursores de membrana (AMBROSE e SIMMONS, 2019; JOHAL et al., 2020; PERISETTI et al., 2020).

Os cientistas encontraram um lugar para o THC e o CBD na prática clínica no tratamento de diferentes patologias, como artrite, espasticidade muscular observada na esclerose múltipla, dor crônica e na epilepsia infantil. A literatura mostra vários agonistas canabinóides sintéticos que continuam crescendo. Estes compostos exibem uma alta afinidade seletiva para os receptores CB1, CB2, GPR55 e TRPV1 e foram avaliados pré-clinicamente como tendo efeitos na imunidade e na motilidade intestinal (KIM et al., 2020; LI et al., 2020; PAUNESCU et al., 2020).

Durante o processo inflamatório, ocorre aumento da expressão dos receptores CB1, CB2, PPAR α e PPAR γ na submucosa e nas células imunes adjacentes, enquanto a expressão de GPR55 e TRPV1 é reduzida na mucosa e aumentada no tecido nervoso entérico (CAPASSO et al., 2014).

Estudos com modelos animais de colite mostraram que o uso de canabinóides previne o aparecimento de colite experimental ou minimiza sua gravidade. Os estudos clínicos também investigaram os efeitos dos ligantes canabinóides ou o efeito do bloqueio de suas enzimas metabolizadoras na inflamação do intestino e mostraram evidências pré-clínicas promissoras significativas para o tratamento da colite (MASSA et al., 2004; FICHNA et al., 2014).

Estudos *in vitro* mostram que a propriedade antiinflamatória dos extratos de CS em células epiteliais do cólon é devida a uma fração do extrato que contém THC, mediada pelo menos em parte, pelo receptor GPR55 (NALLATHAMBI et al., 2017). COUCH et al. (2017) avaliaram os efeitos do canabidiol e palmitoiletanolamida em linhas de células cultivadas e em tecido colônico humano e descobriram que o tratamento com Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e Interferon- γ (IFN- γ) aumentou os níveis de citocinas e fosfoproteínas em Caco-2. O uso de ambas as drogas canabinoides reduziu os níveis de fosfoproteína em culturas Caco-2 e explantes do cólon. O canabidiol e a

palmitoiletanolamida impediram o aumento da produção de citocinas no cólon e apresentaram ações antiinflamatórias no cólon humano.

Além dos efeitos psicogênicos do THC, ele também exibe propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e analgésicas. O efeito psicoativo ocorre devido à ação agonista sobre os receptores CB1, localizados principalmente no cérebro, além de promover a mediação da inibição neuronal ao diminuir o influxo de cálcio e aumentar o efluxo de potássio pela membrana celular. Os receptores CB1 são encontrados em neurônios inibitórios (GABA-érgicos) e excitatórios (glutamatérgicos). O THC também é um agonista CB2 parcial, que é principalmente distribuído em células imunes e hematopoiéticas (QUEZADA e CROSS, 2019).

O CBD é um dos principais fitocanabinóides não psicoativos presentes na CS, representando 40% dos extratos dessa planta. Seus efeitos são agonistas dos receptores 5-HT1a, $\alpha 3$ e $\alpha 1$ glicina e exibem fraca ligação com os receptores CB1. Possui efeitos antiinflamatórios, anti-apoptóticos, neuroprotetores e moduladores da concentração intracelular de Ca^{2+} (MANDELBAUM e DE LA MONTE, 2017).

Estudos têm demonstrado que os agonistas dos receptores canabinóides exercem propriedades inibitórias do peristaltismo do intestino delgado por meio da ativação dos receptores CB1. Este processo suprime o peristaltismo propulsivo e as contrações do reflexo entérico ascendente, inibindo a transmissão colinérgica e não colinérgica. Os agonistas CB1 podem reduzir o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, levando à redução do refluxo gastroesofágico. Os agonistas CB2 estão relacionados à diminuição dos radicais livres de oxigênio pelo epitélio intestinal. Na mucosa inflamada e a ativação dos receptores CB1 e CB2 pode reduzir a hipermotilidade associada à inflamação. Os canabinóides também exercem efeitos analgésicos, antináuseas e antidiarreicos em pacientes com DII (YANAI et al., 2016; CHEIFETZ et al., 2017; GENTILI et al., 2019; QUEZADA e CROSS, 2019). A Figura 3 mostra os efeitos da CS ou seus derivados nos aspectos fisiopatológicos da DII.

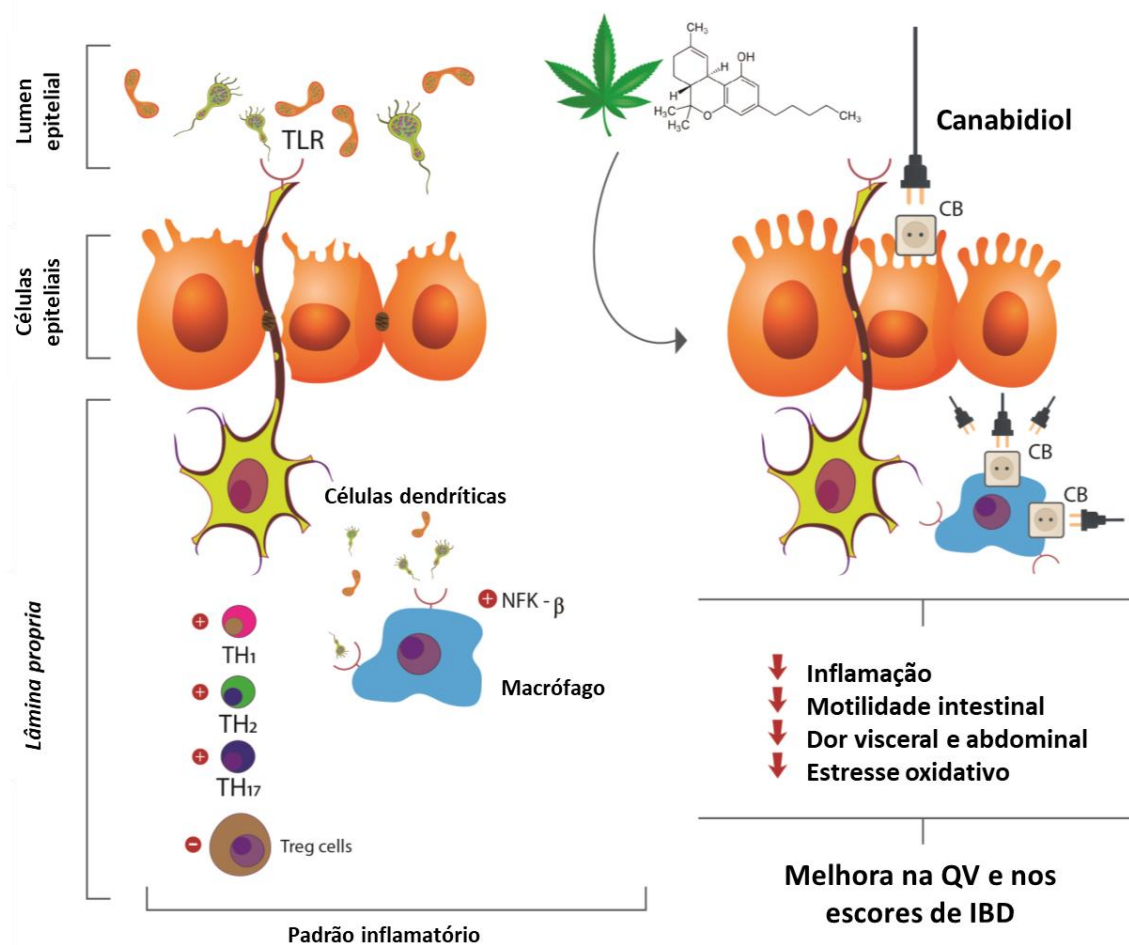


Figura 3. Efeitos da *Cannabis sativa* ou seus derivados na fisiopatologia das DII. TLR: Tool Like Receptor; CB: receptor de canabidiol; NFK- β : Fator nuclear kappa-beta; TH: célula T auxiliar; Treg: células T reguladoras; DII: Doenças Inflamatórias Intestinais; QV: Qualidade de Vida.

Ao atuar sobre os receptores CB periféricos, o canabidiol diminui a resposta inflamatória ao diminuir a ativação de TLR e NFK- β , reduz a geração de radicais livres e estresse oxidativo e reduz a motilidade intestinal levando à consequente melhora na qualidade de vida.

Por fim, é importante considerar que a CS já foi descrita como uma fonte muito rica em compostos bioativos e, apesar de produzir mais de 100 canabinóides, o foco tem sido o THC e o CBD. No entanto, vários metabólitos secundários, especialmente terpenos que podem contribuir sinergicamente para os efeitos benéficos da planta e seus compostos (GROF, 2018). Este efeito, chamado *entourage* (inicialmente descrito por BEN-

SHABAT et al. (1998)), é um tipo de sinergismo que explicaria a hipótese de que, em alguns casos, a planta seria melhor do que os compostos isolados. Assim, parte dos efeitos benéficos seria devido a uma combinação de canabinóides e terpenos e, nesse sentido, alguns estudos têm mostrado que para algumas doenças o extrato de CS teria uma potência 4 vezes maior que o THC isolado (RUSSO, 2011).

Também vale lembrar que o uso de CS ainda leva a inúmeros questionamentos sobre eficácia e segurança, deixando os profissionais de saúde ainda muito preocupados com os efeitos adversos, como efeitos colaterais psicotrópicos, aumento da ingestão alimentar, comprometimento da memória de curto prazo e outros déficits cognitivos. (BERGAMASCHI et al., 2011; ARBOLEDA et al., 2020).

Doenças inflamatórias intestinais e *Cannabis sativa*

Alguns autores mostraram que os pacientes com DII geralmente usam terapias complementares e alternativas para aliviar os sintomas da doença. Os pacientes relatam que o uso de CS está associado à melhora da dor abdominal, do humor e do sono (PICARDO et al., 2019; SWAMINATH et al., 2019).

Em uma pesquisa com pacientes com DII de uma clínica terciária de DII no Canadá, (HANSEN et al., 2019), os participantes foram questionados quanto ao uso de CS, sintomas de saúde mental e fatores de risco de personalidade relacionados ao uso indevido de substâncias. Dos 201 pacientes que responderam ao questionário, 108 relataram uso de CS, a maioria deles pacientes com DC. Os autores também postularam que o uso de CS era mais provável de ser usado por pacientes com sintomas depressivos moderados a graves e fumantes.

JAMAL et al. (2019) realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários com pacientes submetidos à cirurgia eletiva de DII para comparar o uso de opioides nas primeiras vinte e quatro horas após a cirurgia entre os pacientes que relataram uso de CS antes da cirurgia e aqueles que não relataram. Um total de 354 indivíduos foi incluído no estudo, sendo que 88,1% não eram usuários de cannabis e 11,9% eram usuários. Os autores descobriram que os pacientes que consumiram CS antes da cirurgia apresentam maior necessidade de opioides no estágio pós-operatório.

O estudo de KERLIN et al. (2018) incluiu 1666 participantes com DII (DC: 1045 e RCU: 121) que completaram uma pesquisa de saúde e forneceram atualizações após seis meses. Esses participantes foram divididos entre pacientes que usaram CS, seja ela prescrita ou recreativa, e pacientes que não usaram. Os participantes que usaram CS relataram melhora clínica, mas também outros sintomas, como aumento da ansiedade e aumento da depressão. A aplicação deste questionário pode resultar em viés, visto que o inquérito apontou duas doenças distintas e um grande grupo de indivíduos que também não possuem uso padronizado. Vale ressaltar que pacientes em estágios mais graves da doença faziam uso de CS prescrita por não responderem adequadamente aos tratamentos convencionais, o que pode gerar diferenças entre usuários que não apresentavam sintomas tão graves.

LAHAT et al. (2012) investigou 13 pacientes com diagnóstico de DII que usaram três inalações de cigarros de CS seca quando estavam com dor. Além do pequeno número de participantes, os autores não informaram se a doença estava ativa ou não. Além disso, o estudo não apresenta uma composição detalhada do produto que foi utilizado. Também não houve padronização nas doses utilizadas (a indicação para os pacientes eram três inalações em situações de dor). Não há especificação da evolução individualmente, visto que tratam duas doenças diferentes. Apesar dos vieses apresentados, foram observados resultados positivos com o uso de CS para o tratamento de DII evidenciados pela diminuição da dor, melhora na percepção geral de saúde e ganho de peso.

A tabela 2 mostra um resumo dos estudos envolvendo DII e CS.

RCU e *Cannabis sativa*

Apenas dois estudos que investigam os efeitos da CS em pacientes com RCU foram encontrados nas bases de dados consultadas. IIRVING et al. (2018) avaliaram pacientes de RCU que receberam uma dose oral regular de extrato botânico rico em CBD que atingiu 250 mg, duas vezes ao dia por oito semanas. O grupo tratado relatou melhora na qualidade de vida em relação ao placebo, mas não houve relevância estatística em relação à melhora clínica. O estudo foi limitado pela baixa tolerabilidade, mesmo tendo uma amostra maior em comparação a outros estudos experimentais.

Em um estudo de coorte de base populacional, Mbachí et al. (2019) mostraram que o uso de CS para pacientes com RCU está associado à redução da prevalência de obstipação intestinal e tempo de internação hospitalar quando comparado com não usuários. Os autores postulam que a planta pode mitigar algumas complicações da RCU.

Doença de Crohn e *Cannabis sativa*

Assim como na RCU, poucos estudos que investigaram o uso de CS e DC são encontrados na literatura. NAFTALI et al. (2011) entrevistaram 30 pacientes com DC. Embora este seja um estudo pioneiro em mostrar o uso de CS na DC, não houve comparação com o placebo e a presença de efeitos adversos não foi investigada.

No ECR de NAFTALI et al. (2013) os efeitos da CS em pacientes com DC foram investigados. No entanto, é difícil manter o duplo cego do estudo pois efeitos psicotrópicos são notados no grupo que recebeu a intervenção, mesmo que os pacientes recrutados fossem leigos, a maioria dos pacientes conseguiu relatar em qual grupo foi alocado. Além disso, o número de pacientes estudados não foi grande e não houve melhora clínica significativa em comparação com o placebo.

Outro estudo por NAFTALI et al. (2017) investigou pacientes com DC que foram tratados com CBD. Dentro do grupo que recebeu o tratamento havia seis fumantes, o que pode ter contribuído para não gerar significância estatística entre os grupos tratado e placebo, uma vez que o tabagismo piora o prognóstico da doença. Estudos também mostram que a combinação de canabinóides é mais eficaz do que o uso de um canabinóide isolado. Neste estudo, a dose continha apenas um canabinóide, evitando o sinergismo produzido por outros componentes bioativos. Além disso, sabe-se que o uso de CS por meio da inalação do cigarro resulta em efeitos mais significativos em relação ao seu uso oral.

***Cannabis sativa*, doenças inflamatórias intestinais e efeitos adversos.**

Três dos estudos que investigaram o uso de CS em pacientes com DII mostraram efeitos colaterais semelhantes, como sonolência, dor de cabeça, náuseas e tonturas (NAFTALI et al., 2013; NAFTALI et al., 2017; IRVING et al., 2018). Três deles não

relataram a ocorrência de sintomas adversos (NAFTALI et al., 2011; LAHAT et al., 2012; MBACHI et al., 2019).

O uso de *Cannabis sativa per se*

O uso médico do CS tem sido seguido de polêmica, principalmente no que diz respeito à segurança de seus compostos isolados. O THC pode causar efeitos indesejáveis como irritação conjuntival, disforia, alterações nas percepções espaciais e temporais, ansiedade, taquicardia e também dependência em doses mais elevadas (LACHENMEIER et al., 2019).

Há poucas evidências de que o CBD sozinho produza efeitos psicotrópicos semelhantes aos do THC. A Organização Mundial da Saúde considerou ser bem tolerado e com bom perfil de segurança. Nesse sentido, seus efeitos antiinflamatórios podem ser úteis e devem ser investigados em pacientes com DII e outras condições inflamatórias (MILLAN-GUERRERO e ISAIS-MILLAN, 2019).

Comentários finais

Não é mais possível ignorar os efeitos medicinais da CS, mas muitos caminhos tortuosos ainda precisam ser seguidos. Os estudos não mostraram um padrão na variedade e parte da planta utilizada, na via de administração (oral ou inalada), na dose e no momento clínico da DII. Na verdade, o conhecimento sobre os efeitos do CS e seus derivados, como esses compostos se comportam e qual a melhor via de administração ainda não foi esgotado. Somente após o desenho de grandes ensaios clínicos randomizados bem desenhados, será possível finalmente descobrir os reais benefícios desta planta (NAFTALI, 2019; NAFTALI e DOR, 2020).

Além disso, o THC e o CBD receberam atenção primária sobre os efeitos terapêuticos da CS. No entanto, esta planta possui outros compostos, como terpenóides e flavonóides (ATALAY et al., 2019; DOWNER et al., 2020), que são conhecidos por terem um potente poder antiinflamatório e antioxidante. Por essas razões, essas moléculas também podem influenciar os efeitos da CS em pacientes com DII.

5 CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Embora existam ensaios clínicos que utilizaram a *Cannabis* na abordagem terapêutica das DII, ainda não é possível estabelecer um critério de tratamento uma vez que os estudos não possuem padronização quanto à variedade e parte da planta que é utilizada, via de administração e doses. Portanto, sugere-se cautela no uso desta planta na abordagem terapêutica das DII até que sejam realizados ensaios clínicos com padronização e número relevante de pacientes.

6 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBROSE, T.; SIMMONS, A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System-Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? **J Crohns Colitis**, v. 13, n. 4, p. 525-535, Mar 30 2019. ISSN 1873-9946.

ANDERSEN, A. M. et al. Cigarette and Cannabis Smoking Effects on GPR15+ Helper T Cell Levels in Peripheral Blood: Relationships with Epigenetic Biomarkers. **Genes (Basel)**, v. 11, n. 2, Jan 30 2020. ISSN 2073-4425.

ANDREOU, N. P.; LEGAKI, E.; GAZOULI, M. Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. **Ann Gastroenterol**, v. 33, n. 2, p. 125-133, Mar-Apr 2020. ISSN 1108-7471 (Print)

1108-7471.

ARBOLEDA, M. F. et al. Medical cannabis in supportive cancer care: lessons from Canada. **Support Care Cancer**, Mar 14 2020. ISSN 0941-4355.

ASTO, E. et al. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 2, Jan 30 2019. ISSN 2072-6643.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 1, Dec 25 2019. ISSN 2076-3921 (Print)

2076-3921.

BEN-SHABAT, S. et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **Eur J Pharmacol**, v. 353, n. 1, p. 23-31, Jul 17 1998. ISSN 0014-2999 (Print)

0014-2999.

BERGAMASCHI, M. M. et al. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. **Curr Drug Saf**, v. 6, n. 4, p. 237-49, Sep 1 2011. ISSN 1574-8863.

CAPASSO, R. et al. Palmitoylethanolamide normalizes intestinal motility in a model of post-inflammatory accelerated transit: involvement of CB(1) receptors and TRPV1 channels. **Br J Pharmacol**, v. 171, n. 17, p. 4026-37, Sep 2014. ISSN 0007-1188.

CASSANO, T. et al. From *Cannabis sativa* to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Front Pharmacol**, v. 11, p. 124, 2020. ISSN 1663-9812 (Print)

1663-9812.

CHEIFETZ, A. S. et al. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 152, n. 2, p. 415-429.e15, Feb 2017. ISSN 0016-5085.

COUCH, D. G. et al. Cannabidiol and palmitoylethanolamide are anti-inflammatory in the acutely inflamed human colon. **Clin Sci (Lond)**, v. 131, n. 21, p. 2611-2626, Nov 1 2017. ISSN 0143-5221.

DOWNER, E. J. Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. **ACS Chem Neurosci**, Feb 24 2020. ISSN 1948-7193.

ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Prog Chem Org Nat Prod**, v. 103, p. 1-36, 2017. ISSN 2191-7043 (Print)

0071-7886.

FICHNA, J. et al. Cannabinoids alleviate experimentally induced intestinal inflammation by acting at central and peripheral receptors. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109115, 2014. ISSN 1932-6203.

GENTILI, M. et al. Selective CB2 inverse agonist JTE907 drives T cell differentiation towards a Treg cell phenotype and ameliorates inflammation in a mouse model of inflammatory bowel disease. **Pharmacol Res**, v. 141, p. 21-31, Mar 2019. ISSN 1043-6618.

GROF, C. P. L. Cannabis, from plant to pill. **Br J Clin Pharmacol**, v. 84, n. 11, p. 2463-2467, Nov 2018. ISSN 0306-5251.

HANSEN, T. M. et al. Cannabis Use in Persons With Inflammatory Bowel Disease and Vulnerability to Substance Misuse. **Inflamm Bowel Dis**, Nov 14 2019. ISSN 1078-0998.

IRVING, P. M. et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 24, n. 4, p. 714-724, Mar 19 2018. ISSN 1078-0998.

JAMAL, N. et al. Effects of pre-operative recreational smoked cannabis use on opioid consumption following inflammatory bowel disease surgery: A historical cohort study. **Eur J Anaesthesiol**, v. 36, n. 9, p. 705-706, Sep 2019. ISSN 0265-0215.

JANGI, S. et al. South Asian Patients With Inflammatory Bowel Disease in the United States Demonstrate More Fistulizing and Perianal Crohn Phenotype. **Inflamm Bowel Dis**, Mar 2 2020. ISSN 1078-0998.

JOHAL, H. et al. Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord**, v. 13, p. 1179544120906461, 2020. ISSN 1179-5441 (Print)

1179-5441.

KAFIL, T. S. et al. Cannabis for the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Evidence From Cochrane Reviews. **Inflamm Bowel Dis**, Oct 15 2019. ISSN 1078-0998.

KERLIN, A. M. et al. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. **Dig Dis Sci**, v. 63, n. 6, p. 1600-1604, Jun 2018. ISSN 0163-2116.

KIENZL, M.; STORR, M.; SCHICHO, R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 11, n. 1, p. e00120, Jan 2020. ISSN 2155-384x.

KIM, T. E. et al. Cannabinoids in the Treatment of Back Pain. **Neurosurgery**, Feb 25 2020. ISSN 0148-396x.

LACHENMEIER, D. W. et al. Are side effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? **F1000Res**, v. 8, p. 1394, 2019. ISSN 2046-1402.

LAHAT, A.; LANG, A.; BEN-HORIN, S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. **Digestion**, v. 85, n. 1, p. 1-8, 2012. ISSN 0012-2823.

LI, H. et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. **Eur J Med Chem**, v. 192, p. 112163, Feb 22 2020. ISSN 0223-5234.

LI, X. et al. Evaluation of Pathway Activation for a Single Sample Toward Inflammatory Bowel Disease Classification. **Front Genet**, v. 10, p. 1401, 2019. ISSN 1664-8021 (Print)

1664-8021.

MAAYAH, Z. H. et al. The molecular mechanisms that underpin the biological benefit of full spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, p. 165771, Mar 19 2020. ISSN 0925-4439.

MAK, J. W. Y. et al. Cancer risk and chemoprevention in Chinese inflammatory bowel disease patients: a population-based cohort study. **Scand J Gastroenterol**, p. 1-8, Mar 2 2020. ISSN 0036-5521.

MANDELBAUM, D. E.; DE LA MONTE, S. M. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. **Pediatr Neurol**, v. 66, p. 12-20, Jan 2017. ISSN 0887-8994.

MARKOVIC, B. S. et al. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. **Stem Cell Rev Rep**, v. 14, n. 2, p. 153-165, Apr 2018. ISSN 2629-3277.

MAROON, J.; BOST, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surg Neurol Int**, v. 9, p. 91, 2018. ISSN 2229-5097 (Print)
2152-7806.

MARTON, L. T. et al. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 19, Sep 30 2019. ISSN 1422-0067.

MASSA, F. et al. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. **J Clin Invest**, v. 113, n. 8, p. 1202-9, Apr 2004. ISSN 0021-9738 (Print)

0021-9738.

MAZIEIRO, R. et al. Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases? **J Med Food**, v. 21, n. 11, p. 1077-1085, Nov 2018. ISSN 1096-620x.

MBACHI, C. et al. Association between cannabis use and complications related to ulcerative colitis in hospitalized patients: A propensity matched retrospective cohort study. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 32, p. e16551, Aug 2019. ISSN 0025-7974.

MECCARIELLO, R. et al. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 3, Feb 7 2020. ISSN 1422-0067.

MILLAN-GUERRERO, R. O.; ISAIS-MILLAN, S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. **Gac Med Mex**, v. 155, n. 5, p. 471-474, 2019. ISSN 0016-3813 (Print)

0016-3813.

NAFTALI, T. Cannabis for Inflammatory Bowel Diseases: Should We Follow the Wisdom of the Crowd? **Isr Med Assoc J**, v. 21, n. 11, p. 756-758, Nov 2019. ISSN 1565-1088 (Print).

NAFTALI, T. et al. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 10, p. 1276-1280.e1, Oct 2013. ISSN 1542-3565.

NAFTALI, T.; DOR, M. Cannabis for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A True Medicine or a False Promise? **Rambam Maimonides Med J**, v. 11, n. 1, Jan 30 2020. ISSN 2076-9172 (Print)

2076-9172.

NAFTALI, T. et al. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. **Isr Med Assoc J**, v. 13, n. 8, p. 455-8, Aug 2011. ISSN 1565-1088 (Print).

NAFTALI, T. et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. **Dig Dis Sci**, v. 62, n. 6, p. 1615-1620, Jun 2017. ISSN 0163-2116.

NALLATHAMBI, R. et al. Anti-Inflammatory Activity in Colon Models Is Derived from Delta9-Tetrahydrocannabinolic Acid That Interacts with Additional Compounds in Cannabis Extracts. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 2, n. 1, p. 167-182, 2017. ISSN 2378-8763 (Print)

2378-8763.

OLIVERA, P. et al. Effectiveness of golimumab in ulcerative colitis: A review of the real world evidence. **Dig Liver Dis**, v. 51, n. 3, p. 327-334, Mar 2019. ISSN 1590-8658.

PAPAMICHAEL, K.; CHEIFETZ, A. S.; IRVING, P. M. New role for azathioprine in case of switching anti-TNFs in IBD. **Gut**, Feb 19 2020. ISSN 0017-5749.

PAUNESCU, H. et al. A Systematic Review of Clinical Studies on the Effect of Psychoactive Cannabinoids in Psychiatric Conditions in Alzheimer Dementia. **Am J Ther**, Feb 28 2020. ISSN 1075-2765.

PELLINO, G. et al. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): ulcerative colitis. **Tech Coloproctol**, Mar 2 2020. ISSN 1123-6337.

PERISETTI, A. et al. Role of cannabis in inflammatory bowel diseases. **Ann Gastroenterol**, v. 33, n. 2, p. 134-144, Mar-Apr 2020. ISSN 1108-7471 (Print)

1108-7471.

PICARDO, S. et al. Insights into the role of cannabis in the management of inflammatory bowel disease. **Therap Adv Gastroenterol**, v. 12, p. 1756284819870977, 2019. ISSN 1756-283X (Print)

1756-283x.

QUEZADA, S. M.; CROSS, R. K. Cannabis and Turmeric as Complementary Treatments for IBD and Other Digestive Diseases. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 21, n. 2, p. 2, Jan 11 2019. ISSN 1522-8037.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **Br J Pharmacol**, v. 163, n. 7, p. 1344-64, Aug 2011. ISSN 0007-1188.

SKOK, P.; SKOK, K. Acute febrile neutrophilic dermatosis in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature. **Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat**, v. 27, n. 3, p. 161-163, Sep 2018. ISSN 1318-4458.

SWAMINATH, A. et al. The Role of Cannabis in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical, Scientific, and Regulatory Information. **Inflamm Bowel Dis**, v. 25, n. 3, p. 427-435, Feb 21 2019. ISSN 1078-0998.

TAKENAKA, K. et al. Objective evaluation for treat to target in Crohn's disease. **J Gastroenterol**, Mar 4 2020. ISSN 0944-1174.

TURNER, S. E. et al. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. **Prog Chem Org Nat Prod**, v. 103, p. 61-101, 2017. ISSN 2191-7043 (Print)

0071-7886.

WEINBERGER, A. H. et al. Cannabis use among youth in the United States, 2004-2016: Faster rate of increase among youth with depression. **Drug Alcohol Depend**, v. 209, p. 107894, Feb 6 2020. ISSN 0376-8716.

YANAI, H.; SALOMON, N.; LAHAT, A. Complementary Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 18, n. 12, p. 62, Dec 2016. ISSN 1522-8037.