

Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides

Anti-inflammatory effects of cannabinoids

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho¹, Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto¹

DOI 10.5935/2595-0118.20230010-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O uso de canabinoides para síndrome epiléptica e controle de efeitos adversos associados à quimioterapia já é amplamente difundido e apoiado por vários ensaios clínicos bem controlados. Entretanto, o uso destes fármacos em doenças inflamatórias é, por vezes, subestimado pela falta de conhecimento científico com alto grau de evidência, pelo não reconhecimento do sistema endocanabinoide como participante ativo destas doenças, bem como por receio do estereótipo que envolve o uso dos derivados da cannabis. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes de canabinoides endógenos e exógenos em vários sistemas fisiológicos nos quais esses ligantes interagem.

CONTEÚDO: Estudos citados nesta revisão foram obtidos por meio de buscas feitas nas bases de dados Pubmed, Medline, Google Acadêmico, Scielo, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), LILACS, e através da familiaridade dos autores com a literatura publicada nesta área de interesse. Estudos clínicos, observacionais e de intervenção, experimentais, qualitativos e artigos de revisão foram todos incluídos na pesquisa. Os artigos foram identificados usando os seguintes descritores: cannabis, tetraidrocannabinol e canabidiol e endocanabinoides e inflamação anti-inflamatório e estresse oxidativo. Ademais, uma

revisão manual nas referências relevantes também foi realizada para captura de artigos que podem não ter sido captados por meio da busca inicial. A investigação na literatura foi realizada no período de 22 de março a 17 de maio de 2022.

CONCLUSÃO: Os canabinoides demonstram ser uma opção terapêutica promissora no contexto das doenças inflamatórias, haja vista a completa e complexa relação entre o sistema endocanabinoide e o sistema imune. O revés a ser vencido no uso de canabinoides como fármacos anti-inflamatórios inclui a síntese de agonistas de receptores canabinoides que não sejam psicoativos, mantendo a potente atividade anti-inflamatória. Novos estudos são necessários para aumentar a compreensão dos canabinoides e seus efeitos intrincados sobre distúrbios do sistema imunológico.

Descritores: Anti-inflamatórios, Canabinoides, Dor, Inflamação.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of cannabinoids for epileptic syndrome and control of side effects associated with chemotherapy is already widespread and supported by several well-controlled clinical trials. However, the use of these drugs in inflammatory pathologies is sometimes underestimated due to lack of scientific knowledge with a high degree of evidence, non-recognition of the endocannabinoid system as an active participant in these diseases, as well as fear of the stereotype surrounding the use of cannabis derivatives. The purpose of this study was to examine the anti-inflammatory and antioxidant effects of endogenous and exogenous cannabinoids on various physiological systems in which these ligands interact.

CONTENTS: Studies cited in this review were obtained by searching Pubmed, Medline, Google Scholar, Scielo, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), LILACS, and through the authors' familiarity with the published literature in this area of interest. Clinical, observational and intervention, experimental, qualitative studies and review articles were all included in the search. Articles were identified using the following descriptors: cannabis and tetrahydrocannabinol and cannabidiol and endocannabinoids and anti-inflammatory inflammation and oxidative stress. In addition, a manual revision of relevant references was also performed to capture articles that may not have been picked up through the initial search. The literature investigation was conducted from March 22 to May 2022.

CONCLUSION: Cannabinoids show to be a promising therapeutic option in the context of inflammatory diseases, given the complete and complex relationship between the endocannabinoid system and the immune system. The setback to be overcome in the use of cannabinoids as anti-inflammatory drugs includes

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho – <https://orcid.org/0000-0003-3885-4338>;
Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto – <https://orcid.org/0000-0003-4444-9689>.

1. Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Disciplina de Neurologia, Campina Grande, PB, Brasil.

Apresentado em 17 de maio de 2022.

Aceito para publicação em 06 de fevereiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- O sistema canabinoide se presta a regular uma variedade de processos celulares e fisiológicos, sendo assim relacionado a processos regulatórios, incluindo inflamação, regulação do metabolismo, balanço energético, termogênese, desenvolvimento neural, função imune, função cardiovascular, plasticidade sináptica e aprendizado, dor, memória, movimento, comportamento psicomotor, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e da emoção e digestão.
- Os principais mecanismos anti-inflamatórios produzidos pelos canabinoides são indução de apoptose, inibição da proliferação celular, supressão da produção de citocinas e indução de células T-reguladoras.
- Níveis aumentados de anandamida diminuem as respostas inflamatórias, sugerindo que os endocanabinoides estão fisiologicamente envolvidos na atenuação do sistema imunológico. Contudo, há efeitos ainda pouco entendidos e algumas vezes contraditórios.

Correspondência para:

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

E-mail: nobrega74@yahoo.com

the synthesis of non-psychoactive cannabinoid receptor agonists while maintaining potent anti-inflammatory activity. Further studies are needed to increase our understanding of cannabinoids and their intricate effects on immune system disorders.

Keywords: Anti-inflammatory agents, Cannabinoids. Inflammation, Pain.

INTRODUÇÃO

O gênero de planta cannabis, membro da família *Cannabaceae*, possui três espécies primárias distintas, variando seus constituintes bioquímicos: *C. sativa* (Cs), *C. indica* e *C. ruderalis*. Suas propriedades ansiolíticas e eufóricas foram registradas em escrituras religiosas que datam de vários milênios, revelando que o uso da Cs já possuiu uma posição forte e proeminente na medicina antiga. Seus vários benefícios foram documentados na literatura sânscrita e hindi já em 2000-1400 a.C. e seu uso medicinal foi descrito mais detalhadamente na literatura médica ayurvédica indiana desde 900 a.C. Entre os séculos I e III, os médicos gregos Claudius Galen (131-201 d.C.) e Pedanius Dioscorides (40-90 d.C.) descreveram indicações medicinais.

Contudo, o primeiro relatório científico sobre a *Cannabis* foi publicado apenas em 1839, pelo médico irlandês William O'Shaughnessy, que marcou os primeiros traços de sua popularização. Ao fornecer evidências de sua eficácia terapêutica e segurança para condições patológicas, como convulsões infantis e cólera, ele foi fundamental para estabelecer as bases para a pesquisa e uso médico¹⁻⁸. Um grande obstáculo ao uso da Cs era o fato de que o princípio ativo, o canabidiol (CBD), ainda não havia sido descrito. Ele foi isolado pela primeira vez da cannabis em 1940, e sua estrutura foi relatada em 1963.

No entanto, o efeito psicoativo da Cs ofuscou seus possíveis efeitos terapêuticos. A estrutura do principal fitocanabinoide psicoativo, o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC), foi determinada em Israel por Mechoulam e Gaoni, em 1964. A descoberta de Mechoulam impulsionou a exploração de um novo sistema receptor, o sistema endocanabinoide. Atualmente, este sistema compreende alguns endocanabinoides conhecidos (principalmente, o N-araquidoniletanolamina [AEA] e o 2-araquidonilglicerol [2-AG]), possuindo dois receptores canabinoides primários (CB1R e CB2R). Através destes e de receptores de outros sistemas, os endocanabinoides modulam a liberação de neurotransmissores e citocinas⁹⁻¹⁵.

No que diz respeito à função, a natureza onipresente do sistema canabinoide se presta a regular uma variedade de processos celulares e fisiológicos, sendo assim relacionado a processos regulatórios, incluindo inflamação, regulação do metabolismo, balanço energético, termogênese, desenvolvimento neural, função imune, função cardiovascular, plasticidade sináptica e aprendizado, dor, memória, movimento, comportamento psicomotor, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e da emoção e digestão. Estudos até o momento indicam que os principais potenciais no uso terapêutico do sistema endocanabinoide estão ligados a neuromodulação, modulação do sistema nervoso autônomo (SNA), sistema imunológico e microcirculação^{13,16-20}.

O objetivo deste estudo foi examinar os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes de canabinoides endógenos e exógenos em vários sistemas fisiológicos nos quais esses ligantes interagem.

CONTEÚDO

A presente revisão narrativa foi preparada como um recurso teórico compreensivo para atingir os objetivos descritos. O uso de canabinoides para síndrome epiléptica e controle de efeitos adversos associados à quimioterapia já é amplamente difundido e apoiado por vários ensaios clínicos bem controlados. Entretanto, o uso destes fármacos em doenças inflamatórias é, por vezes, subestimado pela falta de conhecimento científico com alto grau de evidência, o não reconhecimento do sistema endocanabinoide como participante ativo destas doenças e por receio do estereótipo que envolve o uso dos derivados da cannabis. Portanto, este estudo fornece uma base para contribuir com a comunidade científica, aprofundando a compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios promovidos por canabinoides e fornecendo substrato para a elaboração de possíveis diretrizes clínicas e de saúde pública.

Estudos citados nesta revisão foram obtidos por meio de buscas feitas nas bases de dados Pubmed, Medline, Google Acadêmico, Scielo, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), LILACS, e através da familiaridade dos autores com a literatura publicada nesta área de interesse. Estudos clínicos, observacionais e de intervenção, experimentais, qualitativos e artigos de revisão foram todos incluídos na busca. Artigos foram identificados usando os seguintes descritores: cannabis e tetraidrocanabinol e canabidiol e endocanabinoides e inflamação e anti-inflamatório e estresse oxidativo. Ademais, uma busca manual nas referências relevantes também foi realizada para captura de artigos que podem não ter sido captados por meio da busca inicial. A busca na literatura foi realizada no período de 22 de março a 17 de maio de 2022.

Sistema endocanabinoide

Os canabinoides endógenos agem como ligantes naturais para os receptores canabinoides expressos em tecidos de mamíferos, constituindo, assim, um importante sistema de sinalização lipídica denominado sistema endocanabinoide. Os agonistas dos receptores de canabinoides são muito heterogêneos e podem ser divididos em quatro grupos, de acordo com a diferença em sua composição química e estrutural: clássicos, não-clássicos, aminoalquilindol e eicosanoides. O grupo clássico consiste nos fitocanabinoides (Δ -9-tetrahidrocanabinol [THC], canabinol [CBN], canabidiol [CBD], entre outros) e seus análogos sintéticos. O grupo eicosanoide é principalmente formado pelos endocanabinoides (araquidoniletanolamina [anandamida ou AEA], 2-araquidonilglicerol [2-AG], entre outros), ligantes do sistema canabinoide produzidos pelas células dos seres humanos. Os outros dois grupos, não-clássicos e aminoalquilindol, consistem em canabinoides sintéticos^{21,22}.

Os endocanabinoides são derivados do ácido araquidônico conjugados com etanolamina ou glicerol. Estes produtos são sintetizados sob demanda, a partir de precursores de fosfolipídios que integram a membrana celular, em resposta ao aumento dos níveis de cálcio intracelular. Os canabinoides endógenos protótipos são o 2-AG e a anandamida ou AEA. Ambos são eicosanoides produzidos a partir de fosfolipídios contendo ácido araquidônico, como fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato e fosfatidiletanolamina, respectivamente. Esses ligantes têm funções complementares e divergentes. Enquanto o

2-AG é um agonista total em ambos os receptores canabinoides (CB1R e CB2R), a anandamida exerce agonismo parcial.

Outros endocanabinoides menos conhecidos incluem dopamina N-araquidonoil (NADA) e o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina), ambos se ligam fortemente ao CB1R. Além disso, a etanolamina araquidonoil (virodamina) foi identificada como agonista total do CB2R e possui atividade antagonista no CB1R²³⁻²⁸. Os canabinoides exógenos, no entanto, compreendem tanto fitocanabinoides, de ocorrência natural, quanto canabinoides sintéticos. Os canabinoides exógenos são compostos isolados do gênero cannabis e perfazem mais de 100 produtos químicos, dentre eles o THC e o CBD são os mais abundantes e mais frequentemente utilizados. O THC possui alta afinidade tanto para o CB1R quanto para o CB2R. Em contrapartida, o CBD possui maior afinidade pelo CB2R. Além disso, o CBD possui efeito de modulação da dor por propriedades anti-inflamatórias e pode ser capaz de neutralizar efeitos negativos do THC na memória, humor e cognição²⁹⁻³¹.

Além dos transmissores que servem como ligantes para os receptores canabinoides, a família endocanabinoide também compreende as enzimas para biossíntese e degradação dos ligantes. As enzimas conhecidas por hidrolisar os endocanabinoides incluem hidrolase da amida de ácido graxo (FAAH), monoglicerídeo lipase e N-aciletanolamina¹². Os receptores canabinoides, CB1R e CB2R, são heterotriméricos acoplados à proteína G e ambos são expressos na periferia e no sistema nervoso central (SNC). No entanto, a expressão de CB1R é predominante no SNC, especialmente em nervos pré-sinápticos, enquanto CB2R é expresso principalmente em células imunes. Ambos são ativados por ligantes lipofílicos produzidos endogenamente. Contudo, os receptores CB1R e CB2R também estão acoplados a uma variedade de canais iônicos na membrana celular: canais de potássio retificadores internos e os canais de cálcio^{11,32,33}.

O CB1R é altamente expresso na maioria das regiões do SNC, com densidades que rivalizam com outros neurotransmissores e receptores neuromoduladores. Além do SNC, a expressão de CB1R foi relatada nos sistemas nervoso somático, simpático, parassimpático e entérico. Apresentam-se tanto nos neurônios inibitórios GABAérgicos quanto nos neurônios glutamatérgicos excitatórios. A ativação deste receptor, de maneira dose-dependente, pode produzir subsequente diminuição da entrada de Ca^{2+} na célula, sem envolvimento da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), produzindo seu efeito final, a redução de liberação do neurotransmissor. Este mecanismo pode estar relacionado à capacidade dos agonistas do receptor CB1 de prejudicar a cognição e a memória, alterar o controle da função motora e da nocicepção^{34,35}.

O CB2R, por outro lado, é expresso em níveis muito baixos no SNC sob condições fisiológicas. No entanto, condições patológicas caracterizadas por um estado neuroinflamatório resultaram em uma regulação positiva dos níveis de CB2R nas células da glia, como a microglia. Este receptor também é expresso em altos níveis nas células imunes e tecidos linfóides que participam da resposta imune inata e adaptativa. A presença de receptores de canabinoides é diferente em cada célula imune, sendo expressos, do mais abundante ao mais escasso, em células B, células *natural killer* (NK), monócitos, neutrófilos, linfócitos CD8+ e CD4+³⁶.

Como mecanismo comum, os receptores canabinoides CB1 e CB2 também atuam para regular a fosforilação e ativação de diferentes

membros da família de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), incluindo quinases 1 e 2 reguladas por sinais extracelulares. A MAPK, por sua vez, controla a expressão gênica relacionada à proliferação celular, motilidade, adesão e apoptose, bem como o metabolismo da glicose. Ambos os receptores compartilham a capacidade de modular a liberação de mensageiros químicos. Ao atuar nos receptores CB1, os canabinoides interagem com vários neurotransmissores no SNC e podem modular sua liberação, enquanto controlam a liberação de citocinas inflamatórias ao atuarem em CB2R, regulando o sistema imunológico³⁷⁻⁴⁰.

Um dos receptores não CB1/CB2, com capacidade de ligação aos canabinoides, é o receptor transitório vaniloide do tipo 1 (TRPV1), também chamado de receptor de capsaicina. Este é um canal de cátions não seletivo presente em neurônios sensoriais de pele, coração, vasos sanguíneos e pulmões. O TRPV1 está envolvido na transmissão e modulação da dor através de neurônios sensoriais primários aferentes e perivasculares^{12,41,42}. Além destes, foram mostrados receptores de vias adicionais envolvidos na transdução de sinal canabinoide. Entre eles, estão incluídos os receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR), receptor de proteína G 55 (GPR55), bem como receptores nicotínicos, receptor serotoninérgico (5-HT1A) e adenosina A2A (Figura 1)^{15,43}.

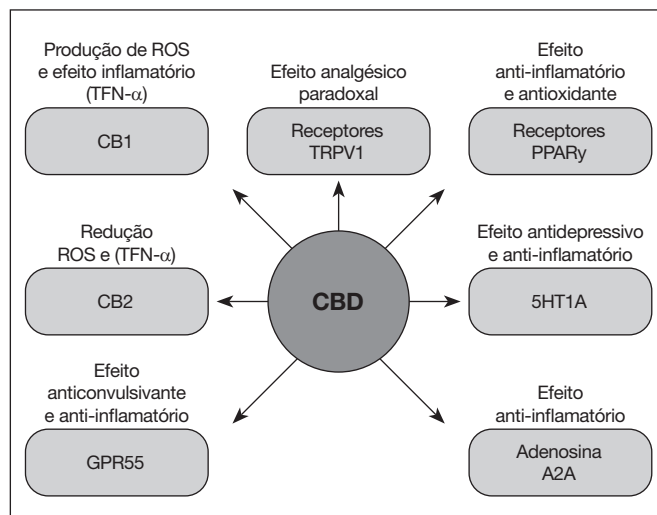


Figura 1. Principais efeitos do canabidiol em vários receptores de membrana

Canabinoides e a inflamação

A ativação do CB1R glial e do CB2R promovem estado anti-inflamatório, elevando as citocinas anti-inflamatórias e também diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias. O CB2R, presente principalmente nas células imunes, desempenha papel integral na regulação da imunidade humoral e mediada por células. Os canabinoides aparentemente atuam na inflamação por meio de mecanismos diferentes daqueles de agentes como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), portanto, livres dos efeitos adversos associados a eles.

Estudos mostram que as flavonas preniladas, derivados não canabinoides do gênero Cannabis, são 30 vezes mais potentes na inibição da ciclo-oxigenase (COX) do que a aspirina, consagrada droga anti-inflamatória. Já o THC é 80 vezes mais potente que a aspirina e

duas vezes mais potente que a hidrocortisona. O ácido ajulêmico (AJA), um canabinoide sintético, é 50-100 vezes mais potente que o THC como analgésico, possuindo 12 vezes maior afinidade para CB2R do que para CB1R, que o torna não psicoativo em doses terapêuticas⁴⁴.

Dentre os efeitos dos derivados canabinoides, a modulação imunológica referente à supressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas como fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina 6 (IL-6), interferon-gama (IFN- γ) e interleucina 12 (IL-12) produz atividade anti-inflamatória potente. O CBD reduz a produção de TNF- α e induz a redução da atividade da FAAH, aumentando a produção de anandamida, um endocanabinoide anti-inflamatório. O THC tem sido observado por produzir efeitos anti-inflamatórios pelo antagonismo do TNF- α ⁴⁵⁻⁴⁷.

Os principais mecanismos anti-inflamatórios produzidos pelos canabinoides são indução de apoptose, inibição da proliferação celular, supressão da produção de citocinas e indução de células T-reguladoras (Tregs).

Indução de apoptose

Em condições normais, a apoptose é necessária para manter a homeostase e envolve mudanças morfológicas (encolhimento celular, fragmentação nuclear e formação de poros na membrana plasmática), bem como alterações moleculares (indução de caspases e extravasamento de citocromo c)⁴⁸.

Tanto a anandamida quanto o THC, por exemplo, induzem apoptose em linfócitos T e B. Contudo, o THC, com maior potência imunossupressora, promove apoptose adicional em macrófagos e células apresentadoras de antígenos através da regulação da atividade da proteína BCL2 e caspases. Já o canabidiol induz apoptose em células T, CD4+ e CD8+, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS) e ativando as caspases 8 e 3⁴⁸⁻⁵². Ao contrário do que acontece com as células imunes, os canabinoides podem proteger a apoptose em células do SNC, conferindo neuroproteção. Os mecanismos de imunossupressão por canabinoides ocorrem por ativação parcial do CB2R e, provavelmente, também CB1R⁵³.

Inibição da proliferação celular

A inibição da proliferação de linfócitos pode ser induzida por efeitos diretos nas células imunes, e não mediada por CB1R e CB2R. Enquanto baixas doses de THC estimulam as células T, doses altas induzem inibição da resposta a lipopolissacarídeos (LPS), mitógenos de células T e anticorpos anti-CD3. O THC pode suprimir as funções imunológicas e aumentar a suscetibilidade a infecções⁵⁴⁻⁵⁶.

Supressão da produção de citocinas

As citocinas são as proteínas sinalizadoras sintetizadas e secretadas pela estimulação de células imunes. São os fatores moduladores que equilibram o início e a resolução da inflamação. Os canabinoides induzem desregulação da produção de citocinas e interrupção da resposta imune bem regulada. Além disso, os canabinoides podem afetar a resposta imunológica e resistência do hospedeiro, perturbando o equilíbrio entre as citocinas produzidas por subconjuntos T-helper, Th1 e Th2. Os canabinoides também exercem seus efeitos imunossupressores diminuindo os produtos inflamatórios, incluindo

do óxido nítrico (NO), TNF- α , proteína 10 induzida por interferon gama (CXCL10), quimiocina CCL2 e quimiocina CCL5. Ademais, os canabinoides podem regular a migração e diferenciação de monócitos para fenótipos de macrófagos M1 ou M2, bem como sua capacidade de produzir citocinas, quimiocinas e outros mediadores imunológicos⁵⁷⁻⁶⁰.

A anandamida reduz a produção de diversas interleucinas (IL), como IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e monócitos induzidos por LPS e também bloqueia a ativação desencadeada por LPS e I-KB quinase do fator nuclear kappa B (NFkB), um complexo proteico que controla a transcrição de DNA, produção de citocinas e sobrevivência celular⁶¹. O canabidiol também reduz a atividade da prostaglandina E2 e COX. Já o THC alterou a imunidade destrutiva Th1 pela imunidade protetora Th2, mesmo de forma menos eficaz do que o canabidiol, e também mostrou efeitos imunossupressores em células dendríticas. Isso ocorre através da supressão da produção de IL-12p40 e inibição da expressão de marcadores de maturação como MHCII, CD86 e CD4^{51,62-65}.

O AJA, quando no sangue periférico, reduz a produção da citocina IL-1b pró-inflamatória, assim como reduz os níveis de estado estacionário de mRNA de IL-6 e sua subsequente secreção por macrófagos estimulados por LPS. A IL-6 é uma citocina multifuncional que contribui para inflamação e lesão tecidual em diversas doenças. Contudo, o AJA não reduziu a produção de TNF- α nestes estudos⁶⁶. Por fim, níveis aumentados de anandamida diminuem as respostas inflamatórias, sugerindo que os endocannabinoides estão fisiologicamente envolvidos na atenuação do sistema imunológico⁷. Contudo, há efeitos ainda pouco entendidos e algumas vezes contraditórios.

Indução das células T-reguladoras

Os canabinoides exógenos têm mostrado suprimir as respostas imunes mediadas por células T, induzindo, principalmente, a apoptose e suprimindo citocinas e quimiocinas inflamatórias. O THC pode aumentar o número de células Treg Foxp3+, induzindo-as a inibir a produção de citocinas. Isso sugere que as células Treg, ao contrário de outras células T, podem ser resistentes à apoptose induzida por THC e podem suprimir a ativação de células T que, eventualmente, escapam da apoptose. Isso dá mais suporte à noção de que o sistema canabinoide endógeno é protetor contra alterações inflamatórias^{67,68}.

Sistema canabinoide e oxidação

Tem-se mostrado atividade antioxidante do CBD no estado de redox, direta ou indiretamente, através de componentes deste sistema. O desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes leva ao estresse oxidativo nos lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, que resulta em mudanças na estrutura desses componentes, perturbando suas interações moleculares e vias de transdução de sinal⁶⁹. As modificações oxidativas têm papel importante no funcionamento de fatores de transcrição sensíveis ao redox, como o fator nuclear eritroide 2 (NRF2) e o NFkB. Deste modo, desempenham papel na regulação das condições patológicas caracterizadas por desequilíbrios no sistema redox e inflamação, tais como câncer, doenças inflamatórias e doenças neurodegenerativas^{70,71}.

Tal como outros antioxidantes, o CBD interrompe as reações em cadeia dos radicais livres, capturando essas moléculas ou transformando-as em formas menos ativas⁸. Também reduz as condições

oxidativas ao prevenir a formação de radicais superóxidos, que são geradas principalmente pela oxidase da xantina (XO) e oxidase do NADPH (NOX1 e NOX4). Em modelos experimentais de inflamação crônica, o CBD promoveu redução dos níveis de NO⁷².

O CBD também reduz a produção de ROS através da quelatação de íons metálicos de transição, diminuindo, assim, a formação de amiloide em neurônios⁹. Ele aumenta o nível de mRNA de superóxido dismutase (SOD) e a atividade enzimática de cobre (Cu), zinco (Zn) e superóxido dismutase dependente de manganês (Mn-SOD), que são responsáveis pelo metabolismo de radicais superóxidos em modelos experimentais⁷⁴. Ao baixar os níveis de ROS, o CBD também protege os antioxidantes não enzimáticos, impedindo sua oxidação. Isto é relevante porque a glutatona coopera com outros compostos de baixo peso molecular na ação antioxidante, principalmente com vitaminas como A, E e C⁷⁵.

Doses repetidas de CBD em condições inflamatórias aumentam a atividade da peroxidase e redutase da glutatona, resultando em diminuição dos níveis de malonaldeído⁷². A alta afinidade dos CBD para os resíduos de cisteína é uma explicação possível para essa observação⁷⁶. Sabe-se que, sob condições oxidativas, alterações da atividade enzimática podem ser causadas por modificações oxidativas de proteínas, principalmente aminoácidos aromáticos e sulfurados¹⁰. O CBD também auxilia na ação de enzimas antioxidantes, evitando redução dos níveis de microelementos (por exemplo, Zn ou selênio [Sn]), que são normalmente rebaixados em condições patológicas. Estes elementos são necessários para a atividade biológica de algumas proteínas, especialmente enzimas como a SOD ou a peroxidase da glutatona⁷⁸.

Por fim, pode-se perceber que os canabinoides podem interagir com o sistema antioxidante natural do organismo. Este mecanismo constitui uma via acessória pela qual o sistema endocanabinoide age com efeitos anti-inflamatórios.

RECEPTORES NÃO CANABINOIDES E A INFLAMAÇÃO

Receptores TRP

Tem-se mostrado também que o CBD pode afetar o balanço redox e inflamação através da modulação de canais receptores de potencial transitório de mamíferos (TRP)^{77,80}. O CBD ativa receptores vaniloides (TRPV), direta ou indiretamente, aumentando o nível de AEA endógena, um dos agonistas do TRPV1⁸¹. Esse agonismo causa dessensibilização, produzindo a “atividade analgésica paradoxal” semelhante à da capsaicina⁷². Tem sido sugerido que há relação entre sinalização molecular de TRPV1 e estresse oxidativo⁸² porque ROS e os produtos de peroxidação lipídica podem regular a atividade fisiológica do TRPV1, oxidando seus grupos tiols⁸³. Consequentemente, o CBD não somente ativa o TRP através de uma interação direta agonista-receptor, mas também pela redução do nível de estresse oxidativo. Além disso, ativa outros receptores vaniloides, como TRPV2 e o subtipo de receptor potencial da proteína ankari-1 (TRPA1), enquanto antagoniza o receptor TRP-8 (TRPM8)⁷⁹.

Receptores PPAR

Os PPAR γ são membros de uma família de receptores nucleares que modificam a transcrição de genes em resposta a uma variedade de sinalizadores. Eles são expressos em células do sistema imunológico,

como monócitos e macrófagos, e regulam respostas inflamatórias através de efeitos inibitórios na expressão de citocinas inflamatórias e eicosanoides. Ele participa da modulação da inflamação, induzindo a degradação proteossômica pela ubiquitinação da p65, que causa a inibição da expressão gênica pró-inflamatória, tal como a expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX2) e alguns mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, bem como inibição da sinalização inflamatória mediada por NF κ B⁸⁴. Por esta razão, atuando através do receptor PPAR γ , o CBD mostra propriedades anti-inflamatória e antioxidante.

Além disso, a atividade direta deste é reforçada pela ação da AEA e da 2-AG, que são também agonistas de PPAR γ e cujos níveis são elevados por estes canabinoides⁸⁵. Além de sua capacidade de se ligar ao CB2R, o AJA se liga ao PPAR- γ , consequentemente, suprimindo a atividade do promotor de IL-8, uma citocina quimioatratante com especificidade para o neutrófilo, a principal célula envolvida na inflamação aguda.

Receptores GPR55

A CBD age como antagonista do GPR55, que, quando inativado, reduz o nível intracelular de íons de cálcio, e provável efeito anti-convulsivo⁸⁶. Além disso, foi mostrado que ratos nocauteados para GPR55 têm níveis elevados de interleucinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, e IFN- α)⁸⁷, enquanto a alta expressão de GPR55 reduz produção de ROS⁸⁸.

Receptores 5-HT1A

O CBD tem afinidade direta com o receptor humano 5-HT1A⁸⁹, assim como pode induzir indiretamente este receptor, aumentando o nível de AEA⁹⁰. Quando ativado, o receptor 5-HT1A pode atuar como antioxidante de membrana ao capturar ROS⁹¹. Portanto, através de ativação do 5-HT1A, o CBD pode neutralizar a peroxidação dos fosfolípidios e, assim, participar da proteção de biomembranas contra modificações oxidativas e, consequentemente, inflamatórias.

Receptores de adenosina A_{2A}

O CBD também é agonista dos receptores de adenosina A_{2A}⁹². A adenosina e seus agonistas exibem atividade anti-inflamatória *in vivo*⁹³. Portanto, a liberação de adenosina é um dos mecanismos de imunossupressão durante a inflamação⁹⁴, e os agonistas receptores de adenosina reduzem níveis de TNF- α ^{95,96}.

CONCLUSÃO

Os canabinoides são uma opção terapêutica promissora no contexto das doenças inflamatórias, haja vista a completa e complexa relação entre o sistema endocanabinoide e o sistema imune. O revés a ser vencido no uso de canabinoides como fármacos anti-inflamatórios inclui a síntese de agonistas de receptores canabinoides que não sejam psicoativos, mantendo a potente atividade anti-inflamatória. Enquanto a maioria dos estudos se concentrou no efeito dos canabinoides nas citocinas, apoptose e células Th1, investigações adicionais sobre seu efeito em células Th17, células dendríticas, células *natural killer*, células B e células T reguladoras Foxp3+ são críticas, pois essas células desempenham papel importante na regulação e mediação da resposta a doenças inflamatórias ou autoimunes. Além disso, a inte-

ração com moléculas de adesão, moléculas coestimuladoras e quimiocinas, requerem mais estudos para aumentar a compreensão dos canabinoides e seus efeitos intrincados sobre distúrbios do sistema imunológico.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Ricardo Wagner Gomes da Silva-Neto

Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

REFERÊNCIAS

- Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-8.
- Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been. *Headache J Head Face Pain*. 2020;55(6):885-916.
- Li HL. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot*. 1973;28(4):437-48.
- Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998;76(1-2):3-8.
- Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Bot Mus Leaf Harv Univ*. 1974;23(9):337-67.
- Indian Hemp Drugs Commission Report - Note by Mr. G. A. Grierson [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Available at: <https://www.druglibrary.org/schaffer/library/studies/inhemp/6app1.htm>
- UNODC - Bulletin on Narcotics - 1957 Issue 1 - 002 [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Available at: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1957-01-01_1_page003.html.
- Brunner TF. Marijuana in ancient greece and rome? The literary evidence. *Bull Hist Med*. 1973;47(4):344-55.
- Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic Med Chem*. 2015;23(7):1377-85.
- Mechoulam R, Gaoni Y. A Total Synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1965;87(14):3273-5.
- Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 1):S163-71.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.
- Serrano A, Parsons LH. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol Ther*. 2011;132(3):215-41.
- De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(1):1-15.
- Battista N, Tommaso M Di, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci*. 2012;6-9.
- Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain*. 2013;29(2):162-71.
- de Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(1):2-14.
- MacCarrone M, Gasperi V, Catani MV, Diep TA, Dainese E, Hansen HS, Avigliano L. The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:423-40.
- Greco R, Gasperi V, Maccarrone M, Tassorelli C. The endocannabinoid system and migraine. *Exp Neurol*. 2010;224(1):85-91.
- Howlett AC. Efficacy in CB1 receptor-mediated signal transduction. *Br J Pharmacol*. 2004;142(8):1209-18.
- Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168:1-51.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202.
- Basith S, Cui M, Macalino SJY, Park J, Clavio NAB, Kang S, Choi S. Exploring G protein-coupled receptors (GPCRs) ligand space via cheminformatics approaches: impact on rational drug design. *Front Pharmacol*. 2018;9:128.
- Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012;367(1607):3216-28.
- Bisogno T, Melck D, Bobrov MYu, Gretskeya NM, Bezuglov VV, De Petrocellis L, Di Marzo V. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB1 cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J*. 2000;351 Pt 3(Pt 3):817-24.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(7):3662-5.
- Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, Nomikos GG, Carter P, Bymaster FP, Leese AB, Felder CC. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(3):1020-4.
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*. 1996;384(6604):83-7.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):588-631.
- Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):79-97.
- ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005;78(5):539-48.
- Today VDM-D discovery, 2008 undefined. CB1 receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. Elsevier [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]; Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964460800305X>.
- Pagotto U, Marsicano G, Cora D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006;27(1):73-100.
- Howlett AC. Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2005 [citado 25 de abril de 2022];168:53-79. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26573-2_2.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126(6):1252-70.
- Lee SF, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Differential expression of cannabinoid CB2 receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cell stimulation. *Eur J Pharmacol*. 2001;423(2-3):235-41.
- Howlett AC. Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168:53-79.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):129-80.
- Borges RS, Batista J Jr, Viana RB, Baetas AC, Orestes E, Andrade MA, Honório KM, da Silva AB. Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants. *Molecules*. 2013;18(10):12663-74.
- Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002;80(3):448-56.
- De Petrocellis L, Di Marzo V. Role of endocannabinoids and endovanilloids in Ca²⁺ signalling. *Cell Calcium*. 2009;45(6):611-24.
- Di Marzo V, Pertwee RG. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(2):129-40.
- Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(5):400-11.
- Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreaskos E, Mechoulam R, Feldmann M. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561-6.
- Burstein S, Varanelli C, Slade LT. Prostaglandins and cannabis-III. Inhibition of biosynthesis by essential oil components of marijuana. *Biochem Pharmacol*. 1975;24(9):1053-4.
- Burstein S, Taylor P, El-Ferly FS, Turner C. Prostaglandins and cannabis-V. Identification of p-vinylphenol as a potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochem Pharmacol*. 1976;25(17):2003-4.
- Klein TW, Lane B, Newton CA, Friedman H. The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):1-8.
- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770-6.
- McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(2):451-65.
- Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cells triggers NF- κ B-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. *J Immunol*. 2004;173(4):2373-82.
- Lu T, Newton C, Perkins I, Friedman H, Klein TW. Cannabinoid treatment suppresses the T-helper cell-polarizing function of mouse dendritic cells stimulated with *Legionella pneumophila* infection. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(1):269-76.
- Lee CY, Wey SP, Liao MH, Hsu WL, Wu HY, Jan TR. A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(5):732-40.
- Molina-Holgado F, Molina-Holgado E, Guaza C, Rothwell NJ. Role of CB1 and CB2 receptors in the inhibitory effects of cannabinoids on lipopolysaccharide-induced

- nitric oxide release in astrocyte cultures. *J Neurosci Res.* 2002;67(6):829-36.
54. Klein TW, Newton C, Zhu W, Daaka Y, Friedman H. $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, cytokines, and immunity to *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;209(3):205-13.
 55. Derocq JM, Séguin M, Marchand J, Le Fur G, Casellas P. Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations. *FEBS Lett.* 1995;369(2-3):177-82.
 56. Yebra M, Klein TW, Friedman H. $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol suppresses concanavalin A induced increase in cytoplasmic free calcium in mouse thymocytes. *Life Sci.* 1992;51(2):151-60.
 57. Klein TW, Newton CA, Nakachi N, Friedman H. $\Delta 9$ Tetrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN- γ , IL-12, and IL-12 receptor $\beta 2$ responses to *Legionella pneumophila* Infection. *J Immunol.* 2000;164(12):6461-6.
 58. Srivastava MD, Srivastava BIS, Brouhard B. $\Delta 9$ Tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology.* 1998;40(3):179-85.
 59. Correa F, Docagne F, Mestre L, Clemente D, Hernangómez M, Loria F, Guaza C. A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL-12 and IL-23 in microglial cells. *Biochem Pharmacol.* 2007;77(1):86-100.
 60. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1145-55.
 61. Sancho R, Calzado MA, Di Marzo V, Appendino G, Muñoz E. Anandamide inhibits nuclear factor- κ B activation through a cannabinoid receptor-independent pathway. *Mol Pharmacol.* 2003;63(2):429-38.
 62. Watzl B, Scuderi P, Watson RR. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion in vitro. *Adv Exp Med Biol.* 1991;288:63-70.
 63. Hollister LE. Marijuana and immunity. *J Psychoactive Drugs.* 1992;24(2):159-64.
 64. Bidingler B, Torres R, Rossetti RG, Brown L, Beltre R, Burstein S, Lian JB, Stein GS, Zurier RB. Ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid acid, induces apoptosis in human T lymphocytes. *Clin Immunol.* 2003;108(2):95-102.
 65. Cabral GA, Dove Pettit DA. Drugs and immunity: cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):116-23.
 66. Parker J, Atez F, Rossetti RG, Skulas A, Patel R, Zurier RB. Suppression of human macrophage interleukin-6 by a nonpsychoactive cannabinoid acid. *Rheumatol Int.* 2008;28(7):631-5.
 67. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 2010;215(8):598-605.
 68. Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, Hofstetler LJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol Pharmacol.* 2008;74(1):20-33.
 69. Kim EK, Jang M, Song MJ, Kim D, Kim Y, Jang HH. Redox-mediated mechanism of chemoresistance in cancer cells. *Antioxidants.* 2019;8(10):471.
 70. Chio IIC, Tuveson DA. ROS in cancer: the burning question. *Trends Mol Med.* 2017;23(5):411-29.
 71. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
 72. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2007;556(1-3):75-83.
 73. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem.* 2004;89(1):134-41.
 74. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, Von Knethen A. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2772.
 75. Gegotek A, Ambrożewicz E, Jastrząb A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Rutin and ascorbic acid cooperation in antioxidant and antiapoptotic effect on human skin keratinocytes and fibroblasts exposed to UVA and UVB radiation. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(3):203-19.
 76. Jastrząb A, Gegotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells.* 2019;8(8):827.
 77. Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: An emerging mechanism of cell signaling. *Front Physiol.* 2012;3:369.
 78. Fouad AA, Albuali WH, Al-Mulhim AS, Jresat I. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(2):347-57.
 79. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1479-94.
 80. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
 81. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci.* 2019;11:487.
 82. Miller BA, Zhang W. TRP channels as mediators of oxidative stress. *Adv Exp Med Biol.* 2011;704:531-44.
 83. Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, Polat OK, Badr H, Takahashi N, Mori Y. Functional and structural divergence in human TRPV1 channel subunits by oxidative cysteine modification. *J Biol Chem.* 2016;291(8):4197-210.
 84. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillemin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2017;49(10):853-66.
 85. Huang J, Tabbi-Anneni I, Gunda V, Wang L. Transcription factor Nrf2 regulates SHP and lipogenic gene expression in hepatic lipid metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(6):G1211-21.
 86. Marichal-Cancino BA, Fajardo-Valdez A, Ruiz-Contreras AE, Mendez-Díaz M, Prospero-García O. Advances in the Physiology of GPR55 in the Central Nervous System. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(5):771-8.
 87. Staton PC, Hatcher JP, Walker DJ, Morrison AD, Shapland EM, Hughes JP, Chong E, Mander PK, Green PJ, Billinton A, Fulleylove M, Lancaster HC, Smith JC, Bailey LT, Wise A, Brown AJ, Richardson JC, Chessell IP. The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain. *Pain.* 2008;139(1):225-36.
 88. Balenga NA, Aflaki E, Kargl J, Platzer W, Schröder R, Blättermann S, Kostenis E, Brown AJ, Heinemann A, Waldhoer M. GPR55 regulates cannabinoid 2 receptor-mediated responses in human neutrophils. *Cell Res.* 2011;21(10):1452-69.
 89. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT $1a$ receptors. *Neurochem Res.* 2005;30(8):1037-43.
 90. Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology.* 2011;61(3):414-20.
 91. Azouzi S, Santuz H, Morandat S, Pereira C, Côté F, Hermine O, El Kirat K, Colin Y, Le Van Kim C, Etchebest C, Amireault P. Antioxidant and membrane binding properties of serotonin protect lipids from oxidation. *Biophys J.* 2017;112(9):1863-73.
 92. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015;172(3):737-53.
 93. Noji T, Takayama M, Mizutani M, Okamura Y, Takai H, Karasawa A, Kusaka H. KF24345, an adenosine uptake inhibitor, suppresses lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production and leukopenia via endogenous adenosine in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):200-5.
 94. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(1):33-9.
 95. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(20):7895-900.
 96. Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretto LB, Mariano-Souza DP, Quinheiro-Filho WM, Akamine AT, Almeida VI, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Palermo-Neto J. Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol.* 2012;678(1-3):78-85.

