

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia
Especialização em Farmacologia

**ENVOLVIMENTO DO SISTEMA CANABINOIDE NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS CRÔNICAS**

Belo Horizonte

2020

PRISCILA ALVES LIMA

**ENVOLVIMENTO DO SISTEMA CANABINOIDE NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS CRÔNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial, para obter o título de Especialista em Farmacologia, apresentado ao Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Professora Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero.

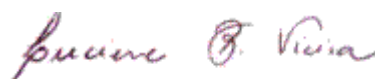
Belo Horizonte

2020

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA CANABINOIDE NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS CRÔNICAS

Priscila Alves Lima

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **22 de junho de 2020**,
pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



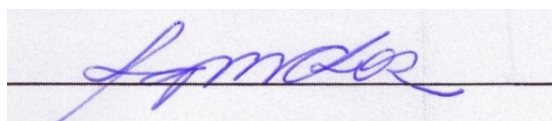
PROF^ª. LUCIENE BRUNO VIEIRA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF^ª. BARBARA DE TUNICO DERU

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF^ª. MARINA GOMES MIRANDA E CASTOR ROMERO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 22 de junho de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me presentear com a vida, saúde e persistência para que eu possa buscar meus objetivos.

A minha família por estar sempre ao meu lado me apoiando e fortalecendo em tudo que proponho fazer.

Aos meus amigos e professores da especialização em farmacologia pelo compartilhamento de experiências e conhecimentos.

A minha orientadora, Marina Gomes Miranda e Castor Romero, pelos ensinamentos, atenção, compreensão e incentivo durante a elaboração do meu trabalho de conclusão de curso.

LISTA DE SIGLAS

2-AG	Araquidonilglicerol
2-AGE	2-araquidonil gliceril éter ou noladin
AA	Ácido Araquidônico
AA-5-HT	N-araquidonil-serotonina
AC	Adenilato ciclase
ACEA	Araquidonil Cloroetil Amida
Ach	Acetilcolina
AEA	Araquidoniletanolamina ou anandamida
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AMPC	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
APC	Célula Apresentadora de Antígenos
5-ASA	ácido-5-aminossalicílico
ATP	Adenosina Trifosfato
CART	Homônio Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina
CB	Canabinoides
CB ₁	Receptor canabinoide do tipo 1
CB ₂	Receptor canabinoide do tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CBR	Receptor Canabinoide
CCK	Colecistoquinina
CDTA	Transacilase Dependente de Cálcio
COX	Ciclooxigenase
CREB	Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao AMPC
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DAG	Diacilglicerol
DAGL	Diacilglicerol Lipases
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
DNBS	Ácido Dinitrobenzeno Sulfônico

DSS	Dextrano Sulfato de Sódio
EGFR	Fator de Crescimento Epidérmico
ERK	Proteína Quinase Regulada por Sinal Extracelular
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FAAH	Hidrolase das Amidas de Ácidos Graxos
IBS	Irritable Bowel Syndrome (Síndrome do Intestino Irritável)
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular
IFN- α	Interferona
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Indutível
IP	Fosfatidilinositol
IRS	Proteínas substratos do receptor de insulina
JNK	Jun N-terminal Kinase (Quinase N-terminal Jun)
LP	Lâmina Própria
LPS	Lipopolissacarídeos
mAChRs	Receptores Muscarínicos de Acetilcolina
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MAP	Proteína Ativada por Mitógeno
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MCH	Hormônio Concentrador de Melanina
MGL-1	Monoglicerídeo Lipase 1
MPO	Mieloperoxidase
NADA	N-araquidonil-dopamina
NAG	N-acetilglucosaminidase
NAPE	N-acilfosfatidiletanolamina
NAPE-PLD	Fosfolipase D Seletiva a N-acilfosfatidiletanolamina
NAT	N-aciltransferase
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido Nítrico Sintase Indutível
NPY	Neuropeptídeo Y
OC	Óleo de Cróton
OEA	0-araquidonil-etanolamina ou virodamina

OM	Óleo de Mostarda
P2	Receptor Purinérgico 2
PC	Fosfatidilcolina
PCAM	Molécula de Adesão Plaquetária ao Endotélio
PE	Fosfatidiletanolamina
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PIP3	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato
PKA	Proteína Quinase A
PKB	Proteína Quinase B
PLC	Fosfolipase-C
SAG	1- estearoil-2-araquidonoil-sn-glicerol
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SOD	CuZn-Superóxido Desmutase
TGI	Trato gastrointestinal
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
TLR-4	Receptor do Tipo Toll 4
TNBS	2,4,6 – ácido trinitrobenzenosulfônico
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
VCAM	Molécula de Adesão de Célula Vasculare
VGCC	Canais de Cálcio Dependentes Voltagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição dos receptores CB ₁ e CB ₂ no organismo humano.....	18
Figura 2: Representação das vias de sinalização dos receptores canabinoides acoplados a proteína Gi/o.....	20
Figura 3: Esquema simplificado representando a sinalização retrógada dos endocanabinoides mediando a transmissão sináptica.	22
Figura 4: Esquema dos tecidos que compõem o trato gastrointestinal e expressão dos receptores CB1 e CB2 no intestino e em sua inervação.	24
Figura 5: Representação dos mecanismos de controle do apetite pelo sistema endocanabinoide no intestino delgado.....	25
Figura 6: Efeitos de reduzir (à esquerda) ou aumentar (à direita) o tônus do sistema canabinoide no trato gastrointestinal.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modificações fisiológicas ou induzidas na expressão dos componentes do sistema endocanabinoide na colite ulcerativa que podem gerar efeitos anti-inflamatórios em modelos animais e em humanos.....	36
Tabela 2 – Modificações fisiológicas ou induzidas na expressão dos componentes do sistema endocanabinoide na doença de Crohn que podem gerar um efeito anti-inflamatório em modelos animais ou em humanos.	38
Tabela 3 – Estudos que avaliaram o uso dos fitocanabinoides no tratamento de inflamações intestinais.	46
Tabela 4 – Estudos que avaliaram o uso dos canabinoides sintéticos no tratamento de alterações ou de inflamações intestinais.	55
Tabela 5 – Estudos que avaliaram o uso dos inibidores enzimáticos e dos inibidores da recaptção de endocanabinoides no tratamento de alterações ou de inflamações intestinais.	62

RESUMO

O sistema endocanabinoide é amplamente expresso no trato gastrointestinal, participando do controle da homeostase neste local. Os canabinoides normalmente apresentam ação inibitória no trato gastrointestinal gerando efeitos anti-inflamatórios, antieméticos, antissecretório e antiproliferativo. Por isso, várias destas substâncias estão sendo estudadas para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais crônicas, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn. A fisiopatologia destas doenças não é completamente conhecida e sua abordagem terapêutica ainda é controversa. Sendo assim, esta revisão descreve o envolvimento do sistema canabinoide na colite ulcerativa e na doença de Crohn e compila as possíveis abordagens terapêuticas sob a utilização de canabinoides. As substâncias agonistas do sistema canabinoide, como o canabidiol, canabigerol, HU-210, WIN- 55,212-2 e JHW133, inibidoras das enzimas metabolizadoras, como o PF 3845 e URB597, e inibidoras da recaptção de endocanabinoides, como o VDM-11, são vistas como potenciais fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Estudos em modelos experimentais de inflamação intestinal e em humanos evidenciaram que estas substâncias são capazes de reduzir os danos macroscópicos e microscópicos da inflamação. Assim como, reduzem o infiltrado inflamatório intestinal, a motilidade intestinal, os níveis de citocinas inflamatórias e outros mediadores da inflamação como, a óxido nítrico sintase (NOS) indutível e o óxido nítrico (NO), além de reduzir a concentração das espécies reativas de oxigênio (ERO) e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-4. Sendo assim, os efeitos gerados pela utilização destas substâncias fortalecem a hipótese de que os canabinoides podem ser possíveis abordagens terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn.

Palavras chaves: sistema canabinoide, canabinoides, inflamação, doenças crônicas intestinais, colite ulcerativa e doença de Crohn.

ABSTRACT

The endocannabinoid system is widely expressed in the gastrointestinal tract, participating in the control of homeostasis in this location. Cannabinoids usually have an inhibitory effect on the gastrointestinal tract, generating anti-inflammatory, antiemetic, antisecretory and antiproliferative effects. Therefore, several of these substances are being studied for the treatment of chronic inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease. The pathophysiology of these diseases is not completely understood and its therapeutic approach is still controversial. Therefore, this review studied the involvement of the cannabinoid system in ulcerative colitis and Crohn's disease and compiled possible therapeutic approaches with the use of cannabinoids. Agonist substances of cannabinoid system, such as cannabidiol, cannabigerol, HU-210, WIN- 55,212-2 and JHW133, inhibitors of metabolizing enzymes, such as PF 3845 and URB597, and inhibitors of endocannabinoid reuptake, such as VDM- 11, are seen as potential drugs for the treatment of inflammatory bowel diseases. Studies in experimental models of intestinal inflammation and also in humans have shown that these substances are capable of reducing macroscopic and microscopic damage from inflammation, intestinal inflammatory infiltrate, intestinal motility, levels of inflammatory cytokines, and other inflammatory mediators, such as, inducible nitric oxide synthase (NOS) and nitric oxide (NO) and also reactive oxygen species (ROS) besides to increase expression of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10 and IL-4. In this way, based on the evidences presented by this revision cannabinoids could be a potential therapeutic approaches for inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease.

Key words: cannabinoid system, cannabinoids, inflammation, chronic intestinal diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGIA	16
4. DESENVOLVIMENTO	17
4.1 Sistema endocanabinoide	17
4.2 Funções do sistema endocanabinoide no trato gastrointestinal.....	22
4.3 Envolvimento do sistema endocanabinoide nas doenças inflamatórias intestinais crônicas.....	29
4.3.1 Alterações do sistema endocanabinoide na colite ulcerativa.....	30
4.3.2 Alterações do sistema endocanabinoide na doença de Crohn.....	36
4.4 Canabinoides como possíveis fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais crônicas.....	39
4.5 Inibidores enzimáticos e inibidores da recaptação celular dos endocanabinoides como possíveis fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais crônicas.....	59
5. CONCLUSÃO	64
6. REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

O sistema canabinoide é composto pelos receptores canabinoides, do tipo 1 ou do tipo 2, por seus ligantes endógenos, denominados endocanabinoides, e as enzimas envolvidas na síntese e degradação destes ligantes (DI MARZO e FONTANA, 1995 e HASENOEHRL e cols., 2016).

Os receptores canabinoides 1 e 2 (CB₁ e CB₂, respectivamente) são receptores acoplados à proteína Gi e foram os primeiros membros desse sistema a serem identificados e caracterizados (MATSUDA e cols., 1990; MUNRO, THOMAS e ABU-SHAAR, 1993).

Os endocanabinoides são derivados de ácidos graxos, sintetizados através dos fosfolipídios de membrana (DEVANE e cols., 1992; DI MARZO e DEUTSCH, 1998). Quando os endocanabinoides são liberados na fenda sináptica, atuam como mensageiros retrógrados, ligando-se aos receptores pré-sinápticos modulando indiretamente a liberação de neurotransmissores (CAMILLERI, 2018). Além dos neurônios outras células são capazes de sintetizar os endocanabinoides como as células endoteliais e células da mucosa do jéjuno (DEUTSCH e cols., 1997; SUGIURA e cols., 1998; DI PATRIZIO e cols., 2015). A araquidoniletanolamina (anandamida ou AEA) e o araquidonilglicerol (2-AG) são os endocanabinoides com a melhor caracterização na literatura (LEE e cols., 2016). A metabolização destas substâncias acontece através de enzimas específicas, a AEA é degradada pela enzima hidrolase das amidas de ácidos graxos (FAAH) e o 2-AG pela enzima monoacilglicerol lipase (MAGL) (SCHICHO e STORR, 2010).

Substâncias exógenas, naturais ou sintéticas, que se assemelham química e funcionalmente aos endocanabinoides, são denominadas canabinoides e seus potenciais terapêuticos vêm sendo explorados desde o Egito antigo (PACHER, BÁTKAI e KUNOS, 2006). A planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha ou marijuana, apresenta como principais componentes ativos os canabinoides naturais Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e canabigerol (CBG), além de muitos outros compostos que atuam nos receptores CB, conhecidos como fitocanabinoides (DI MARZO e PETROSINO, 2007). Já o HU-210, o Nabilone e o WIN- 55,212-2 são exemplos de canabinoides sintéticos, que apresentam atividade sobre CB₁ e CB₂ (PACHER, BÁTKAI e KUNOS, 2006).

O sistema canabinoide está envolvido em vários processos fisiológicos incluindo a nocicepção, as funções cardiovasculares e respiratórias (ZOU e KUMAR, 2018). Além disso, seus receptores estão amplamente expressos no TGI, participando do controle da homeostase neste local (DI MARZO e FONTANA, 1995; RANG e cols., 2008; HASENOEHRL e cols., 2016 e PESCE e cols., 2018). Geralmente, o sistema canabinoide apresenta ação inibitória no trato gastrointestinal desencadeando efeitos anti-inflamatórios, antieméticos, antissecretório e antiproliferativo (URANGA, VERA e ABALO, 2018). Desta forma, vários canabinoides estão sendo estudados para o tratamento de distúrbios intestinais agudos como dismotilidade, êmese e dor abdominal, doenças crônicas como a Síndrome do Intestino Irritável (IBS), o câncer de cólon e as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), que por convenção são classificadas em dois subtipos: a colite ulcerativa e a doença de Crohn (HASENOEHRL e cols., 2016).

A colite ulcerativa caracteriza-se por uma inflamação na mucosa do intestino grosso desde o orifício anal por extensões variadas em direção aos segmentos proximais. A doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação que pode comprometer qualquer região TGI, provocando úlceras, estenoses, abscessos e fístulas, mas na maioria dos casos atinge a região próxima da valva ileocecal (BRUNTON, 2012).

As DII prejudicam a qualidade de vida e estão associadas ao desenvolvimento de doenças extraintestinais, como doenças cardiovasculares, osteoporose, artrite e linfomas (BERNSTEIN e cols., 2000; BERNSTEIN, WADJA e BLANCHARD, 2005; SIEGEL e cols., 2009; BRUNTON, 2012). Os sintomas destas doenças são exacerbados pelo estresse e por doenças psiquiátricas, como depressão e ansiedade, que são comuns na atualidade (HOLZER e cols., 2015). O custo para o seu diagnóstico, internações e tratamento geralmente é elevado e os tratamentos são utilizados apenas para o controle dos sintomas (ROCCHI e cols., 2012; CANAVAN, WEST e CARD, 2014).

Diante deste contexto, esta revisão se propõe a estudar o envolvimento do sistema canabinoide nas doenças inflamatórias intestinais crônicas, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, e levantar as possíveis abordagens terapêuticas para estas doenças com a utilização de canabinoides.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar, através da revisão de literatura, o envolvimento do sistema canabinoide nas doenças inflamatórias intestinais crônicas.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o envolvimento do sistema canabinoide na Colite ulcerativa.
- Avaliar o envolvimento do sistema canabinoide na Doença de Crohn.
- Levantar possíveis abordagens terapêuticas para estas doenças com a utilização de canabinoides.

3. METODOLOGIA

A revisão de literatura sobre o envolvimento do sistema canabinoide nas doenças inflamatórias intestinais, com foco nas colites ulcerativas e na doença de Crohn, foi realizada na base de dados Pubmed. Os descritores utilizados na pesquisa foram “*cannabinoid chronic intestinal disease*”, “*cannabinoid Crohn disease*”, “*cannabinoid colitis*”, “*intestinal inflammation*” e “*endocannabinoid system*”. Como critérios de inclusão para a nossa revisão selecionamos as publicações disponíveis, que continham pelo menos um dos descritores de interesse e que estavam em inglês. Além disso, não houve limitação do período dos estudos utilizados e não foi realizada distinção ao tipo de publicação. Sendo assim, foram incluídos informações de textos completos ou resumos, de estudos em modelos experimentais ou em humanos e de relatos de caso, meta-análises e revisões.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide está amplamente distribuído no corpo humano e é composto pelos receptores canabinoides, CB₁ e CB₂, pelos endocanabinoides e pelas enzimas responsáveis pela síntese e metabolismo destas substâncias (DI MARZO e FONTANA, 1995 e HASENOEHRL e cols., 2016).

Os receptores CB₁ são amplamente expressos no SNC, onde apresentam funções relacionadas à memória, ao aprendizado, ao controle motor, à ansiedade, à depressão, ao sono, ao apetite, à ingestão alimentar, à neuroproteção e ao desenvolvimento neural (Figura 1) (MACKIE, 2005; PACHER, BÁTKAI e KUNOS, 2006; DI MARZO, STELLA e ZIMMER, 2015; ZOU e KUMAR, 2018). A expressão dos receptores CB₁ na periferia acontece em níveis bem menores, mas ainda assim estes receptores abrangem os sistemas reprodutor, cardiovascular, gastrointestinal, muscular e esquelético, onde desempenha várias funções (Figura 1) (MACCARRONE e cols., 2015; ZOU e KUMAR, 2018). Os receptores CB₂ também estão expressos no SNC, porém em uma proporção menor quando comparados aos receptores CB₁ (GONG e cols., 2006). Por outro lado, os receptores CB₂ são amplamente expressos na periferia, abrangendo diversos tecidos, mas com a função principal de modular a inflamação, sendo expressos nas células imunes, como macrófagos e leucócitos, e em órgãos como baço, amígdalas, timo, pulmão, intestino e testículos (MUNRO, THOMAS e ABU-SHAAR, 1993; BROWN, WAGER-MILLER e MACKIE, 2002; HOWLET e cols., 2002).

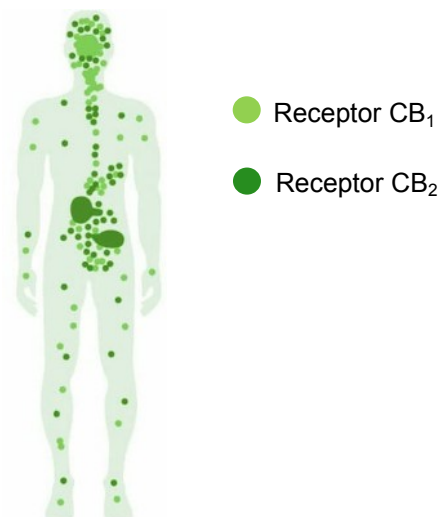


Figura 1: Distribuição dos receptores CB₁ e CB₂ no organismo humano.

Os receptores CB₁ são expressos principalmente no sistema nervoso central e periférico e apresentam funções associadas à memória, emoções, regulação do apetite e analgesia. Os receptores CB₂ são expressos principalmente na periferia e nas células imunes, onde modulam a inflamação.

Fonte: Adaptado de CADENA, 2018.

Os receptores CBs possuem sete domínios transmembranares e são acoplados a proteínas G inibitórias (Gi/o) (MATSUDA e cols., 1990; MUNRO, THOMAS e ABU-SHAAR, 1993). A ativação destes receptores, pelos ligantes canabinoides, é capaz de modular uma variedade de vias de sinalização, gerando cascatas de sinais complexas (BASU e DITTEL, 2011).

Na sinalização envolvendo a proteína Gi/o ocorre a inibição da adenilato ciclase (Ac), com consequente inibição da formação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) e inibição da proteína quinase A (PKA) (Figura 2 – d). O efeito da inibição da PKA difere dependendo do tipo celular (PERTWEE, 2006; BRUNTON, 2012). No neurônio ocorre o bloqueio dos canais de cálcio e a abertura dos canais para o potássio, levando à hiperpolarização e inibição destas células (PERTWEE, 2006). Nas células epiteliais intestinais, sugere-se que a inibição de PKA promove a redução da fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB), um fator de transcrição que regula a sobrevivência das células e consequentemente ocorre uma redução da taxa de apoptose celular (BLACKWOOD e cols., 2017). Nas células musculares lisas intestinais ocorre redução da contratilidade, devido ao bloqueio dos canais de cálcio, que promove a hiperpolarização da célula e diminui a interação da actina e miosina (BRUNTON, 2012). Nas células do sistema imune, a ativação dos receptores CB₂, modula a atividade da Ac positivamente ou negativamente, dependendo do tempo de ligação

dos canabinoides (BORNER e cols., 2009). Em embriões de zebra *fish*, a ativação dos receptores CB₂ pelo 2-AG demonstrou inibir a migração de leucócitos em resposta a lesões agudas (LIU e cols., 2013). Da mesma forma, outro estudo aponta que o AEA, por meio da ativação de CB₂, promove a supressão da liberação das citocinas inflamatórias IL-2, Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e Interferon- γ (IFN- γ) de linfócitos T periféricos humanos ativados (CENCIONI e cols., 2010; MACCARRONE e cols., 2015).

Além disso, a interação dos canabinoides com os receptores CBs pode levar à estimulação da via da Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK), que é um dos principais mecanismos pelos quais os receptores dos fatores de crescimento enviam sinais ao núcleo para estimular o crescimento celular (Figura 2 – e). Nesta via inicialmente ativa-se a enzima Rap, que é uma MAP quinase-quinase-quinase (MKKK), a Rap fosforila e ativa a MEK, que vai fosforilar uma MAP quinase conhecida como a proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK). Esta fosforila alguns fatores de transcrição do núcleo, como a Elk-1 e CREB, de forma regular a transcrição de genes e estimular a proliferação celular (PERTWEE, 2006; BRUNTON, 2012).

Nas células epiteliais intestinais a ativação da via de sinalização MAPK é importante para aumentar a proliferação destas células por meio da ativação do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) (MIGUEL e cols., 2017). Já as células imunes possuem três principais MAPK: as ERK, a MAPK p38 e a Jun N-terminal Kinase (JNK). A ativação do receptor CB₂ é capaz de ativar ou inibir estas MAPKs, de acordo com o ligante e o tempo de interação com o receptor. Nestas células, a modulação desta via de sinalização levará ao controle da produção de citocinas, proliferação, apoptose e migração celular (BASU e DITTEL, 2011).

A via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI₃K) também é estimulada quando ocorre a ativação dos receptores CB₁ e CB₂. A PI₃K quando ativada interage com as proteínas substratos do receptor de insulina (IRS) e gera a fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP₃), que regula a localização e a atividade de várias quinases distais, incluindo a proteína quinase B (Akt ou PKB), que responde a uma série de sinais transmitidos por fatores de crescimento, como por exemplo insulina, interleucina e EGFR, modulando o crescimento, a migração, o metabolismo e a apoptose celular (Figura 2 - f) (PERTWEE, 2006; BRUNTON, 2012). A estimulação desta via pelos

canabinoides é capaz de suprimir a resposta imune inata aos patógenos periodontais, por meio da supressão da liberação de citocinas inflamatórias e um aumento de citocinas anti-inflamatórias a partir de células do sistema imune inato (GU e cols., 2019).

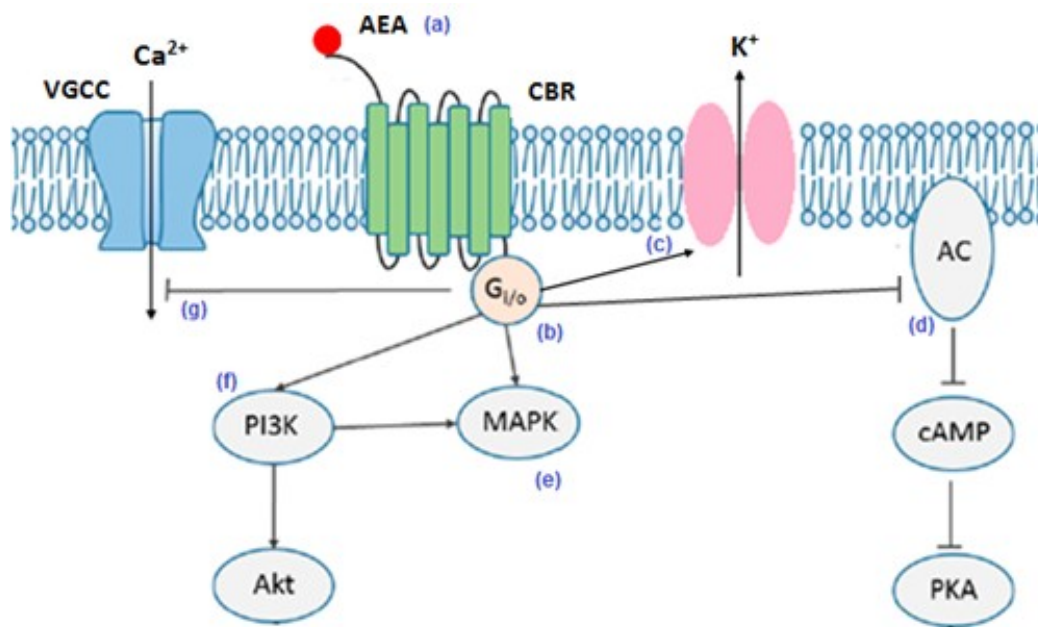


Figura 2: Representação das vias de sinalização dos receptores canabinoides acoplados a proteína $G_{i/o}$.

(a) ligação do endocanabinoide anandamida (AEA) ao receptor canabinoide (CBR), CB_1 ou CB_2 ; (b) ativação do CBR acoplado à proteína $G_{i/o}$ que desencadeia algumas vias de sinalização; (c) ativação do canal externo de potássio do tipo A; (d) inibição da adenilato ciclase (AC) e consequente inibição do AMP cíclico (cAMP) e proteína quinase A (PKA); (e) ativação da Proteína Quinase Ativada por Mitogênio (MAPK); (f) estimulação da via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e proteína quinase B (Akt); (g) bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCC).

Fonte: Adaptado de ZOU e KUMAR, 2018.

Os endocanabinoides são sintetizados a partir de lipídios de membrana em resposta a estímulos específicos, como a ativação neuronal ou o estresse celular, que promovem o influxo de cálcio na célula, gerando a sua despolarização (KATONA e FREUND, 2012).

A síntese da AEA tem início com a ativação da transacilase dependente de cálcio (CDTA) que é capaz de juntar o ácido araquidônico (AA) da fosfatidilcolina (PC) ao fosfolípido de membrana, fosfatidiletanolamina (PE), para a formação de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) (Figura 3 – a). Posteriormente, a enzima fosfolipase-D seletiva à N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) reage com o NAPE transformando-o em AEA (Figura 3 – a) (DI MARZO e cols., 1994; MUCCIOLI, 2010; BLANKMAN e CRAVATT, 2013; LEE e cols., 2016). Na síntese de anandamida, a metabolização da NAPE pela fosfolipase C (PLC) pode gerar diacilglicerol (DAG)

que é um precursor do 2-AG (BLANKMAN e CRAVATT, 2013). A FAAH, principal enzima metabolizadora do AEA (Figura 3 – b), e a NAPE-PLD são encontradas no TGI e no SNC (DI MARZO e cols., 1994; MARQUÉZ e cols., 2009).

O 2-AG é sintetizado através da hidrólise do fosfatidilinositol (IP) mediada pela PLC para formar o DAG, que posteriormente é transformado em 2-AG pela ação de diacilglicerol lípases (DAGL) α e β (Figura 3 – c) (FREUND, KATONA e PIOMELLI, 2003; SCHICHO e STORR, 2010; DI MARZO e PISCITELLI, 2015). A principal enzima que metaboliza o 2-AG é a MAGL (Figura 3 – e) (SCHICHO e STORR, 2010; MOODY e cols., 2001; KOZAK e cols., 2002).

Os endocanabinoides são liberados na fenda sináptica e ativam os receptores canabinoides no neurônio pré-sináptico, conforme a Figura 3 – d, agindo como mensageiros retrógrados, diferentemente dos neurotransmissores clássicos (ALGER e KIM, 2011; KATONA e FREUND, 2012). No neurônio, a ativação dos receptores canabinoides promove uma cascata de reações que regulará a liberação de neurotransmissores (Figura 3 – f) (BLANKMAN e CRAVATT, 2013).

As células não neuronais também são capazes de sintetizar os endocanabinoides, por exemplo, as células endoteliais, células do sistema imune e células do epitélio intestinal produzem e liberam AEA e 2-AG (DEUTSCH e cols., 1997; SUGIURA e cols., 1998; YAMAJI e cols., 2003; DI PATRIZIO e cols., 2015).

A AEA e o 2-AG atuam como agonistas dos receptores CB₁ e CB₂, o primeiro tem maior afinidade pelos receptores CB₁ e o segundo tem afinidade semelhante por ambos os receptores (SUGIURA e cols., 1995; PERTWEE e cols., 2010; MACCARRONE e cols., 2015).

Além do AEA e do 2-AG existem múltiplos endocanabinoides derivados de fosfolípidios, no entanto ainda são pouco estudados e não serão abordados nesta revisão, como o araquidonato éster de glicerol, o 2-araquidonil gliceril éter (noladin, 2-AGE), o 0-araquidonil-etanolamina (virodamina, OEA) e o N-araquidonil-dopamina (NADA) (MECHOULAM e cols., 1995; SUGIARA e cols., 1995; BISOGNO e cols., 2000; HANUS e cols., 2001; HUANG e cols., 2002; PORTER e cols., 2002; LEE e cols., 2016).

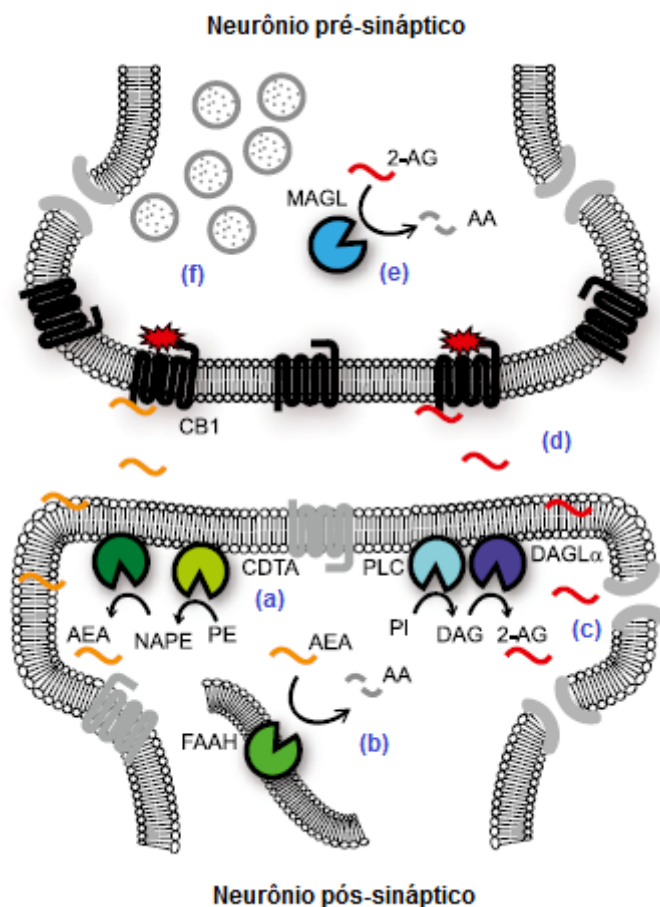


Figura 3: Esquema simplificado representando a sinalização retrógrada dos endocanabinoides mediando a transmissão sináptica.

(a) O aumento de cálcio intracelular promove a ativação da transacilase dependente de cálcio (CDTA), que promoverá a interação de fosfatidilcolina (PC) e fosfatidiletanolamina (PE) para a formação de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) para a síntese de AEA; (b) degradação da AEA pela enzima FAAH com a formação de ácido araquidônico; (c) o fosfatidilinositol (IP) é transformado em diacilglicerol (DAG) pela ação da fosfolipase C e posteriormente DAG é transformada em 2-AG pela ação de diacilglicerol lipases (DAGL); (d) ligação dos endocanabinoides, AEA e 2-AG, nos receptores CB₁ do neurônio pré-sináptico; (e) degradação do 2-AG pela enzima monoacilglicerol lípase (MAGL) formando ácido araquidônico e (f) modulação da liberação de neurotransmissores.

Fonte: Adaptado de BLANKMAN e CRAVATT, 2013.

4.2 Funções do sistema endocanabinoide no trato gastrointestinal

As funções do sistema endocanabinoide no TGI são controladas via SNC ou na periferia, por meio do sistema nervoso entérico ou de tecidos do TGI, que expressão os constituintes deste sistema (SHARKEY e WILEY, 2016).

No SNC a regulação do apetite, do balanço energético e da ingestão de alimentos pode ser realizada a partir dos receptores CB₁ expressos nas regiões lateral, do núcleo arqueado e do núcleo paraventricular do hipotálamo (HORVATH,

2003; BELLOCCHIO e cols., 2008; MILLER e DEVI, 2011; ZOU e KUMAR, 2018). Sendo assim, a ativação do sistema endocanabinoide nestas regiões promove o aumento do apetite, a estimulação da lipogênese e a elevação dos recursos energéticos (BOROWSKA e cols., 2018). O controle da ingestão de alimentos pelo sistema endocanabinoide ocorre em conjunto com a ação dos hormônios hipotalâmicos, como o hormônio liberador de corticotropina (CRH) no núcleo paraventricular, o hormônio transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) no núcleo arqueado e o hormônio concentrador de melanina (MCH) e a orexina-A na área lateral do hipotálamo, que são moduladores bem conhecidos da ingestão de alimentos (COTA e cols., 2003). Os hormônios produzidos na periferia, como a grelina, a leptina, a insulina e a adiponectina, participam da regulação do apetite juntamente com o sistema endocanabinoide e os hormônios hipotalâmicos (BELLOCCHIO e cols., 2008; BOROWSKA e cols., 2018).

Estudos realizados em modelos animais demonstraram que os efeitos orexígenos são obtidos a partir da estimulação do sistema endocanabinoide no SNC e dos neurônios que liberam MCH, além do aumento de neuropeptídeo Y (NPY) e dos hormônios orexina-A e grelina (SAKURAI e cols., 1998; JO e cols., 2005; GAMBER, MACARTHUR E WESTFALL, 2005; KOLA e cols., 2008). Em contrapartida, os efeitos anorexígenos são conseguidos através estimulação da síntese e secreção de CART, CRH, leptina e adiponectina (DI MARZO e cols., 2001; OSEI-HYIAMAN e cols., 2005; HERMANN e LUTZ, 2005; BELLOCCHIO e cols., 2008). A integração das ações das substâncias orexígenas e anorexígenas, liberadas no SNC ou na periferia, geram o equilíbrio do apetite, da ingestão alimentar e do balanço energético (BOROWSKA e cols., 2018).

No TGI, os receptores CB₁ e CB₂ estão amplamente expressos no tecido intestinal e em suas inervações (HOWLET e cols., 2002; WRIGHT, DUNCAN e SHARKEY, 2008). Verifica-se a expressão de CB₁ no tronco cerebral, no sistema nervoso entérico (SNE), incluindo o plexo submucoso e o plexo mioentérico, e nas células epiteliais e enteroendócrinas. Os receptores CB₂ são expressos no tronco cerebral, na medula espinhal, no SNE, também abrangendo o plexo submucoso e o mioentérico, nas células epiteliais na presença de inflamação e nas células do sistema imune (Figura 4) (WRIGHT, DUNCAN E SHARKEY, 2008).

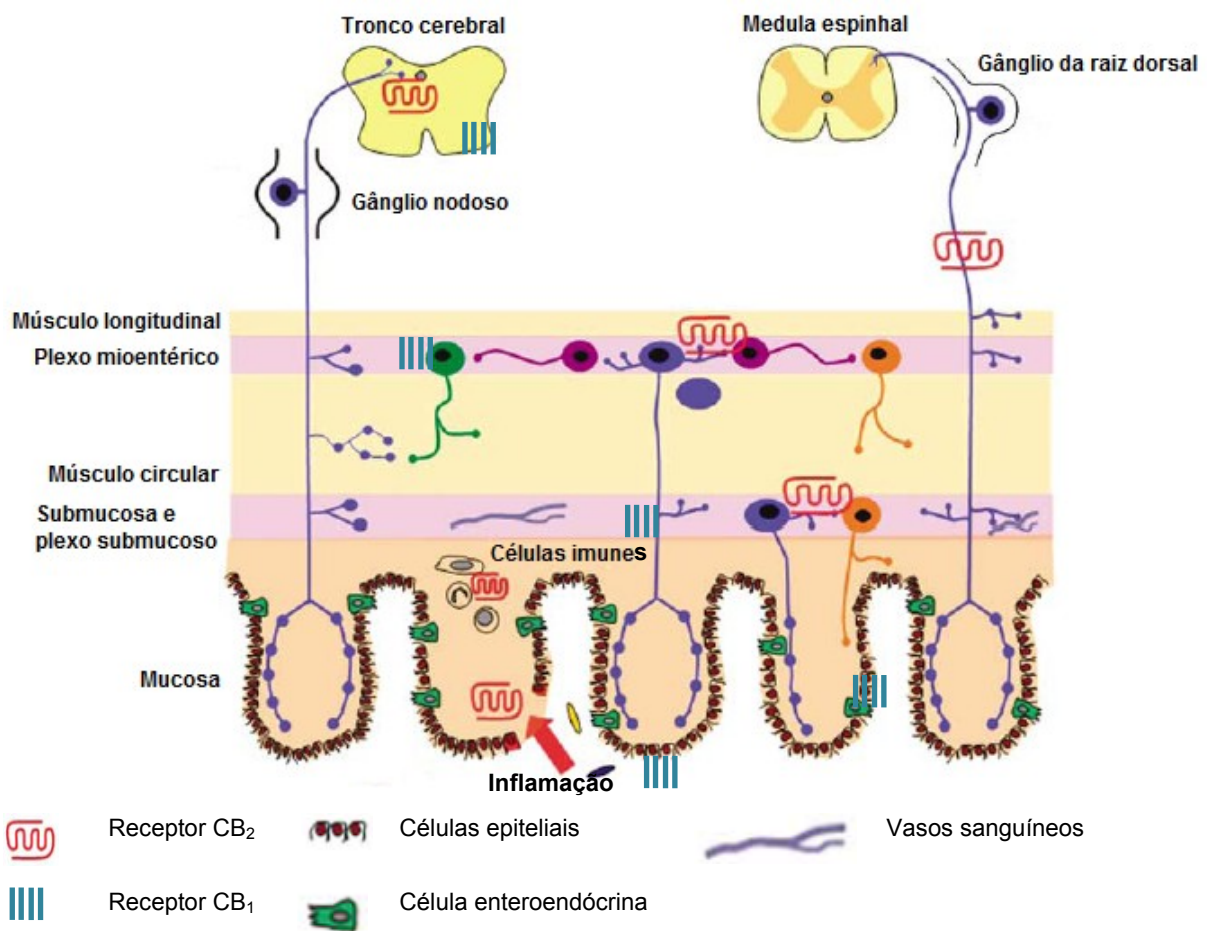


Figura 4: Esquema dos tecidos que compõem o trato gastrointestinal e expressão dos receptores CB1 e CB2 no intestino e em sua inervação.

Os receptores CB₁ são expressos nas células enteroendócrinas e epiteliais, nos plexos submucoso e mioentérico do SNE e no tronco cerebral. Os receptores CB₂ são expressos no plexo submucoso e mioentérico do SNE, nas células do sistema imunológico do intestino, nos nervos aferentes viscerais e no complexo vagal dorsal no tronco cerebral. Em casos de inflamação verifica-se a expressão dos receptores CB₂ nas células epiteliais.

Fonte: Adaptado de WRIGHT, DUNCAN E SHARKEY, 2008.

O controle do apetite acontece também no intestino delgado, onde durante o período de jejum ou na presença do sabor das gorduras alimentares ocorre o desencadeamento da sinalização endocanabinoide através da ativação dos receptores CB₁, visando inibir a saciedade (DI PATRIZIO e cols., 2011; DI PATRIZIO e cols., 2015). DI PATRIZIO e cols. (2015) também demonstraram que em camundongos, a inibição do receptor muscarínico do subtipo M3 bloqueou a produção de 2-AG induzida pelo jejum, na mucosa do jejuno, nos mesmos níveis de quando um antagonista do receptor CB₁ periférico foi administrado, o que confirma a hipótese de que durante o jejum, a sinalização colinérgica, possivelmente pelo nervo vago eferente, ativa os receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) no intestino delgado, que estimulam a conversão do precursor 1- estearoil-2-

araquidonoil-sn-glicerol (SAG) em 2-AG através da ação da enzima DAGL, estimulando, dessa maneira a ingestão de alimentos (Figura 5 – a). Além destes mecanismos para controlar o apetite e a ingestão de alimentos, ainda existem os receptores CB₁ expressos nas células enteroendócrinas do intestino delgado (Figura 5 – b), que quando ativados promovem a fome durante o período de jejum e impulsionam a ingestão de alimentos ricos em gordura, inibindo a liberação de colecistoquinina (CCK) que normalmente se ligaria aos receptores de CCK induzindo a saciedade após a refeição (DI PATRIZIO e cols., 2011; DI PATRIZIO e cols., 2015).

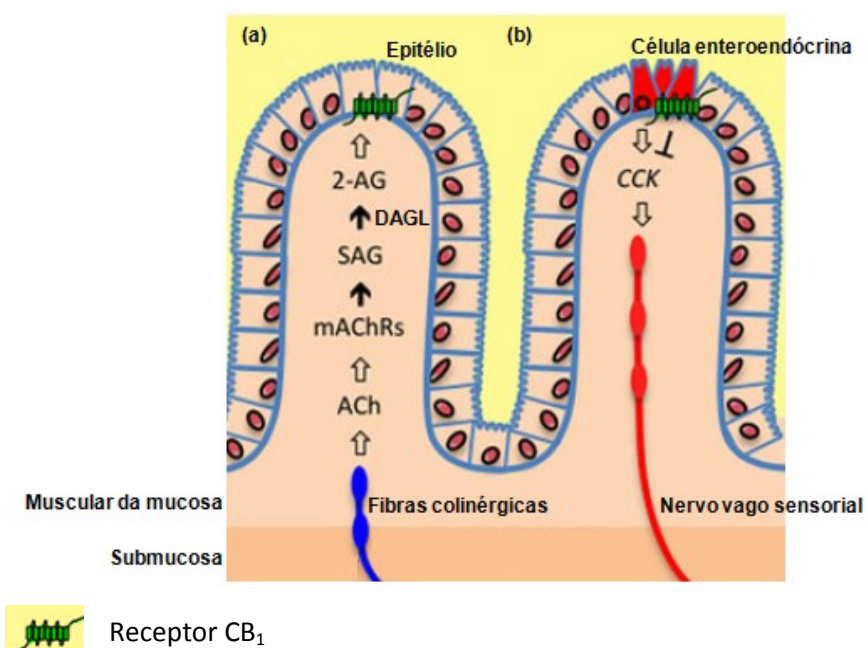


Figura 5: Representação dos mecanismos de controle do apetite pelo sistema endocanabinoide no intestino delgado.

(a) Esquema demonstrando o controle da sinalização endocanabinoide no intestino pela ação da acetilcolina (ACh). A ACh liberada pelo nervo vago eferente ativa os receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) e estimula a conversão do precursor SAG em 2-AG pela ação da enzima DAGL. O endocanabinoide 2-AG atua no receptor CB₁ promovendo inibição da saciedade. (b) Inibição da CCK devido a ativação do receptor CB₁ expresso na célula enteroendócrina promovendo fome. Fonte: adaptado de DI PATRIZIO, 2016.

O SNE é constituído por neurônios aferentes primários intrínsecos, interneurônios e neurônios motores dispostos em dois plexos ganglionares, o mioentérico e o submucoso, ambos encontrados no intestino delgado e grosso (FURNESS, 2006). O controle da motilidade intestinal, da secreção de substâncias, da permeabilidade epitelial, da função vasomotora e imunológica é realizado com a participação dos receptores CB₁ e CB₂ expressos no SNE (DUNCAN, DAVISON e SHARKEY, 2005; FURNESS, 2012).

Os receptores CB₁ foram os primeiros a serem identificados no SNE e sua expressão foi verificada nos plexos mioentérico e submucoso, conforme demonstrado na Figura 4 (BUCKLEY e cols., 1998). A ativação destes receptores no SNE está relacionada principalmente com o controle negativo da neurotransmissão colinérgica, com consequente inibição da ação deste neurotransmissor nos receptores muscarínicos e redução das contrações dos músculos lisos intestinais (COUTTS e PERTWEE, 1997; KULKARNI-NARLA e BROWN, 2000; COUTTS e cols., 2002).

A sinalização purinérgica, através da ligação da adenosina trifosfato (ATP) nos receptores purinérgicos 2 (P2) também está relacionada com a regulação da contratilidade gastrointestinal. A ativação dos receptores CB₁ inibe as contrações espontâneas e é capaz de modular negativamente os efeitos purinérgicos endógenos, mediados pelos receptores P2 no neurônio colinérgico (BALDASSANO e cols., 2009; DI PATRIZIO, 2016).

A expressão dos receptores CB₂ no SNE foi identificada no plexo submucoso e mioentérico (Figura 4) (WRIGHT, DUNCAN e SHARKEY, 2008). Identificou-se que a ativação dos receptores CB₂ pelo agonista JWHJ 133 em ratos promove uma redução da velocidade de passagem dos alimentos pelo TGI, consequente da diminuição das contrações musculares (MATHISON e cols., 2004). Sendo assim, a ativação deste receptor no SNE, assim como a ativação de CB₁, promove a inibição da contratilidade dos músculos intestinais inibindo a liberação de acetilcolina (ABALO e cols., 2012).

Além disso, estudos demonstraram a presença dos receptores CB₁ e CB₂ no epitélio intestinal (Figura 4) (WRIGHT e cols., 2005; MARQUÉZ e cols., 2009). No intestino grosso sugere-se que a presença de receptores CB₁ promove um controle da permeabilidade da barreira epitelial. Contribuindo para esta afirmação, MUCCIOLI e cols. (2010) verificaram que o antagonismo dos receptores CB₁ em camundongos promoveu um aumento da concentração de lipopolissacarídeos (LPS) circulantes, endotoxina liberada por bactérias gram-negativas, através de um possível mecanismo que inclui a redução da expressão de proteínas de junção rígida.

O receptor CB₂ é expresso principalmente nas células do sistema imune, como macrófagos e plasmócitos, conforme a Figura 4 (MUNRO; THOMAS e ABU-

SHAAR, 1993; CABRAL e cols., 2008). A expressão do receptor CB₂ parece ser induzida pelo processo inflamatório, ao contrário do receptor CB₁ que aparentemente está mais envolvido no controle das condições fisiológicas (BASU e DITTEL, 2011). A ativação dos receptores CB₁ e CB₂ promove inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias, supressão da ativação de macrófagos e mastócitos, modulação dos linfócitos T_{H1} e T_{H2} através da indução de apoptose e inibição da proliferação e conseqüentemente reduz a inflamação (CHANG, LEE e LIN, 2001; KLEIN, 2005; GREINEISEN e TURNER, 2010; DI SABATINO e cols., 2011).

Há evidências de que os receptores CB₁ e CB₂ estejam relacionados ao controle de sensações como dores viscerais, êmese e náusea, experiências sensoriais que podem estar vinculadas ao funcionamento do trato gastrointestinal (WRIGHT, DUNCAN e SHARKEY, 2008).

SANSON, BUENO e FIORAMONTI (2006) demonstraram que agonistas dos receptores CB₁ e CB₂ atenuaram a sensibilidade basal e aquela aumentada pela a inflamação do cólon em ratos. Além disso, sabe-se que a microbiota intestinal contribui para diversas melhorias na saúde digestiva. Foi demonstrado que o agente probiótico *Lactobacillus acidophilus* promoveu um aumento na expressão dos receptores CB₂ no epitélio de ratos e camundongos e uma conseqüente redução na sensibilidade visceral, em casos de irritações e inflamações (ROUSSEAU e cols., 2007). Um possível mecanismo para a regulação da dor a partir dos receptores CB₂ seria a inibição da liberação dos mediadores inflamatórios do epitélio que ativariam os nervos aferentes primários e causariam a dor visceral (IHENETU e cols., 2003).

A êmese é uma sensação geralmente associada à disfunção gastrointestinal, no entanto também pode estar associada a doenças do SNC. Os canabinoides são efetivos anti-eméticos e utilizados na clínica há anos, no entanto não são agentes terapêuticos de primeira linha (SHARKEY, DARMANI e PARKER, 2014). Algumas evidências demonstram o envolvimento dos receptores CB₁ agindo no tronco cerebral (IZZO e COUTTS, 2005; STORR e SHARKEY, 2007) e dos receptores CB₂ no complexo vagal dorsal para a regulação da êmese (Figura 4) (VAN SICKLE e cols., 2005).

Além de atuar como anti-eméticos, os canabinoides também são capazes de inibir as náuseas. Em modelos animais, verificou-se que a ativação do sistema canabinoide no córtex insular regula as náuseas e quando os níveis de

endocanabinoides são aumentados pela administração de um inibidor da FAAH ou da MAGL, verificou-se a redução das náuseas. No entanto, sugere-se que apenas a inibição da MAGL gera o efeito contra as náuseas mediado pela ativação dos receptores CB₁ e que é o 2-AG está envolvido neste sistema de controle e não a AEA (STICHT e cols., 2015; STICHT e cols., 2016; ROCK e cols., 2016).

Em resumo, a ativação dos receptores CB₁ e CB₂ promove redução da motilidade colônica, um controle da secreção de neurotransmissores como a acetilcolina e hormônios como a grelina, leptina, adiponectina e insulina dentre outros, o controle da permeabilidade do epitélio intestinal, regulação das dores viscerais, êmese e náuseas, além dos efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos (IZZO e cols., 1999; URANGA, VERA e ABALO, 2018).

Levando em consideração as diversas funções desempenhadas pelo sistema endocanabinoide no trato gastrointestinal, alterações no seu tônus podem levar a diversos efeitos (Figura 6), que podem ser explorados para o desenvolvimento de fármacos para aplicação nos tratamentos de várias doenças que envolvem disfunções no trato gastrointestinal.

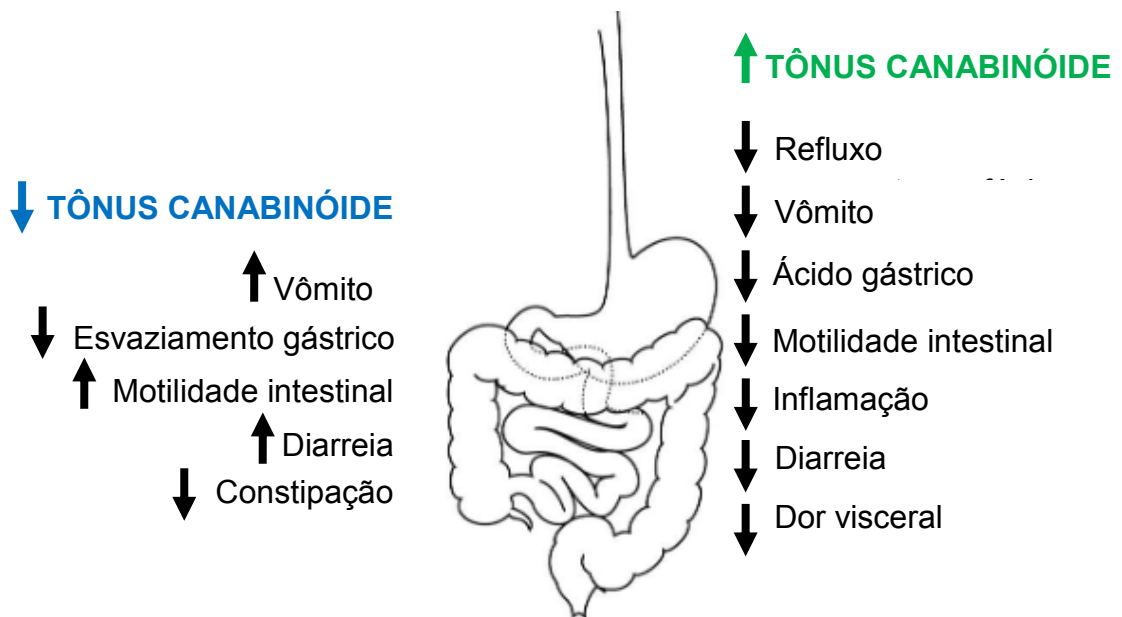


Figura 6: Efeitos de reduzir (à esquerda) ou aumentar (à direita) o tônus do sistema canabinoide no trato gastrointestinal.

Fonte: URANGA, VERA e ABALO, 2018.

4.3 Envolvimento do sistema endocanabinoide nas doenças inflamatórias intestinais crônicas

Dentre as doenças inflamatórias intestinais crônicas incluem-se a colite ulcerativa e a doença de Crohn. A segunda pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal enquanto a primeira acontece especificamente no cólon. Duas doenças crônicas intestinais que não tem cura e que estão associadas ao estilo de vida advindo da urbanização e industrialização (GOH e XIAO, 2009). A incidência destas doenças está aumentando mundialmente, com maior prevalência nos países ocidentais e desenvolvidos (MOLODECKY e cols., 2012; KAPLAN e NG, 2017).

O desenvolvimento das doenças intestinais crônicas está associado a diversos fatores. Algumas hipóteses associam as doenças às predisposições genéticas, à microbiota intestinal, às dietas ocidentais, ao uso de quimioterápicos, ao fumo, à poluição, à região de moradia do paciente, ao estilo de vida moderno, aos fatores socioeconômicos e, também, ao estado psicológico do paciente. Sendo assim, é complexo definir a fisiopatologia das doenças intestinais crônicas e estabelecer os tratamentos adequados (GRUNDMANN e YOON, 2010; BENEDIX e cols., 2010; ANANTHAKRISHNAN e cols., 2017).

Os custos diretos e indiretos, envolvendo as colites ulcerativas e a doença de Crohn, são elevados. A Europa, que possui em torno de 2,5-3,0 milhões pacientes com doenças inflamatórias intestinais, teve um gasto anual médio de 4,6 a 5,6 bilhões de euros com custos diretos, que envolvem hospitalizações, cirurgias, atendimento ambulatorial e produtos farmacêuticos. Os custos indiretos, que englobam a perda de produtividade no trabalho, são algumas vezes superiores aos custos diretos, como por exemplo, no Canadá onde os 200.000 pacientes geram um custo direto em torno de CND \$ 1,2 bilhão e indireto de CND \$ 1,6 bilhão (ROCCHI e cols., 2012). O custo com a perda da qualidade de vida não é mensurável, mas é algo que afeta os pacientes e seus familiares (BURISCH e cols., 2013). Além disso, o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais está associado à manifestação de doenças extraintestinais, como artrite, doenças arterial coronariana, osteoporose, tromboembolismo, infecções oportunistas e linfomas (BERNSTEIN e cols., 2000; BERNSTEIN, WADJA e BLANCHARD, 2005; SIEGEL e cols., 2009).

Os sintomas das doenças inflamatórias intestinais incluem dor abdominal, diarreia, sangramento fecal, pouca capacidade de digerir alimentos, anemia e emagrecimento. Nos casos graves muitas vezes é necessário remover o segmento intestinal afetado através de cirurgia (PODOLSKY, 2002; BRUNTON, 2012). Além disso, o sistema imunológico responde inadequadamente a bactérias comensais e/ou outros antígenos luminiais. Inicialmente, o aumento da permeabilidade epitelial permite que os antígenos acessem o tecido mucoso subjacente fazendo com que os linfócitos T e B se diferenciem e se proliferem. Estas doenças também estão associadas à infiltração de células imunes na lâmina própria intestinal, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos que aumentam a expressão de genes-alvo regulados pelo Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B), como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , interleucinas IL-1 β e IL -6, potencializando a resposta inflamatória local (PODOLSKY, 2002; BAUMGART e CARDING, 2007).

Tendo em vista as possíveis etiologias e a sintomatologia das doenças inflamatórias intestinais identifica-se a importância de esclarecer o envolvimento do sistema endocanabinoide nestas doenças, pois o sistema contribui consideravelmente para a homeostase intestinal e possui efeitos que podem possibilitar seu o tratamento.

4.3.1 Alterações do sistema endocanabinoide na colite ulcerativa

A colite ulcerativa é uma inflamação crônica e idiopática que acomete apenas o intestino grosso. O mecanismo patogênico desta doença envolve a interação das bactérias do lúmen intestinal com as células imunes da parede intestinal. A presença de danos no epitélio intestinal possibilita que os antígenos bacterianos alcancem as células apresentadoras de antígenos (APCs). Assim, as células dendríticas, liberam citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12 e IL-18 que participam da apresentação de antígenos para os linfócitos CD4⁺ induzindo sua diferenciação para o subtipo T_H2. Além disso, na colite ulcerativa acontece a migração de neutrófilos para o local da inflamação por meio da ativação de células imunes residentes, como por exemplo, os macrófagos, que vão produzir citocinas importantes para a síntese de moléculas de adesão, como as integrinas, que possibilitam a passagem do neutrófilo do endotélio vascular para o tecido inflamado. Desta forma, as lesões da colite

ulcerativa apresentam infiltrados linfocíticos e neutrofílicos (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2008; BRUNTON, 2012).

Visando avaliar as possíveis alterações no sistema endocanabinoide durante a colite ulcerativa e os efeitos destas sobre o desenvolvimento da inflamação, vários estudos foram realizados utilizando modelos experimentais com diferentes métodos de indução de colite ulcerativa.

ENGEL e cols., 2010 verificaram que camundongos C57BL/6 *knockout* CB₁ (-/-), CB₂ (-/-) e CB₁₊₂ (-/-) possuem maior susceptibilidade para o desenvolvimento de colite ulcerativa induzida por TNBS (2,4,6 – ácido trinitrobenzenosulfônico). Os resultados indicaram que o sistema endocanabinoide pode ter efeitos inibitórios nas respostas inflamatórias no cólon através destes receptores.

Outro estudo com camundongos C57BL/6 *knockout* CB₂ (-/-), demonstrou que estes animais possuem acentuação da colite induzida por DSS (Dextrano Sulfato de Sódio) comparados aos camundongos selvagens, pois nos camundongos *knockout* a diarreia com sangue, a hiperemia, a ulceração, o espessamento da parede intestinal, a redução do comprimento do cólon foram mais graves. Além disso, verificou-se uma acentuação superior do infiltrado inflamatório, dos níveis da proteína NLRP3, da razão Casp-1 p20/Casp-1 p45, da SQSTM1 e da citocina inflamatória IL-1 β e uma diminuição da razão LC3-II/LC3-I e de Beclin-1 no cólon dos camundongos *knockout* (KE e cols., 2016).

Em camundongos com hiperalgesia colônica induzida por óleo de mostarda (OM) e tratados com o agonista seletivo para o receptor CB₁, ACEA, e o agonista seletivo para os receptores CB₂, JWH-133, identificou-se por imunocoloração um aumento significativo na expressão destes receptores, isso indica novamente uma participação do sistema endocanabinoide na resposta algésica nesse segmento do intestino (KIMBALL e cols., 2006).

STORR e cols. (2009), também avaliaram a participação do sistema endocanabinoide no modelo experimental de colite induzida por TNBS em camundongos C57BL/6 selvagens e *knockout* CB₂ (-/-). Nestes camundongos foi realizada a administração dos agonistas JWH-133 e AM-1241 e do antagonista AM-630, seletivos para os receptores CB₂. Os camundongos *knockout* CB₂ (-/-) tiveram a inflamação aumentada e não responderam aos tratamentos com os agonistas ou com o antagonista. Já nos camundongos selvagens, verificou-se que o tratamento

com os agonistas JWH-133 e AM-1241 diminuiu o escore de dano macroscópico, as ulcerações e as adesões colônicas, o encurtamento do cólon e a atividade da mieloperoxidase (MPO). Em contrapartida, a utilização do antagonista AM-630 nos camundongos selvagens exacerbou estes parâmetros, demonstrando uma acentuação da inflamação. Além disso, constatou-se um aumento na expressão do mRNA dos receptores CB₂ durante o curso da inflamação nos camundongos selvagens.

Levando em consideração que aumentos na atividade do sistema endocanabinoide geram melhoras dos danos causados pela colite experimental, uma possibilidade de alteração do sistema endocanabinoide seria a redução da ação das enzimas metabolizadoras dos ligantes, com o objetivo de suprimir a inflamação. Sendo assim, um estudo em camundongos C57BL/6N fêmeas modificadas geneticamente para expressar menos FAAH, demonstrou que a deficiência desta enzima gera uma proteção contra a colite ulcerativa induzida pelo DNBS, revelada pela redução dos danos macroscópicos e microscópicos e da atividade da enzima MPO (MASSA e cols., 2004). Conforme demonstrado por STORR e cols. (2008) no modelo de colite ulcerativa com a utilização de TNBS, houve uma redução da expressão do mRNA da enzima FAAH, o que evidencia o envolvimento desta enzima na resposta fisiológica à colite ulcerativa. Além disso, BORRELLI e cols. (2009) utilizaram camundongos ICR machos, que possuem maior variabilidade em sua constituição genética, reproduzindo populações naturais (TUTTLE e cols., 2018). Nestes animais, foi evidenciado que durante a inflamação induzida por DNBS, acontece o aumento das concentrações dos endocanabinoides AEA e 2-AG e a diminuição da expressão do mRNA da enzima FAAH no cólon, revelando a função fisiológica do sistema endocanabinoide, na tentativa de inibir a inflamação. A administração de CBD nestes animais promoveu uma melhora da inflamação, demonstrada pela redução da razão peso/comprimento do cólon, dos danos macroscópicos, da expressão da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), da síntese de nitrito e de metabólitos estáveis do óxido nítrico (NO) e dos níveis de IL1-β, além de aumentar o peso dos camundongos e a concentração de IL-10. Além disso, o CBD foi capaz de reverter parcialmente os níveis de AEA e 2-AG, mas sem alcançar os valores do grupo controle e não provocou alterações na expressão de FAAH (BORRELLI e cols., 2009).

Da mesma forma, TOURTEAU e cols. (2014) utilizaram substâncias derivadas do 3-carboxamido-5-arilisoaxazóis, que irão atuar como agonistas do receptor CB₂ e inibidores da FAAH, no tratamento de colite induzida por DSS em camundongos. Estas substâncias promoveram uma diminuição da perda de peso, da razão peso/tamanho do cólon, da extensão da lesão no cólon, do infiltrado inflamatório, da atividade da MPO, dos níveis de mRNA de IL-17 e de iNOS, revelando uma melhora na colite induzida. Em outro estudo, a utilização de um inibidor da FAAH, PF 3845, reduziu a colite ulcerativa experimental induzida pelo TNBS, conforme evidenciado pela redução de danos macroscópicos e normalização de danos microscópicos graves, como perda da arquitetura da mucosa, espessamento da musculatura lisa, abscessos nas criptas e do extenso infiltrado celular. Resultados estes que aconteceram devido ao aumento da expressão e da atividade dos endocanabinoides (SALAGA e cols., 2014). Além disso, um estudo com a utilização de ARN2508, inibidor da FAAH, demonstrou melhora da inflamação, uma redução da taxa de mortalidade e do declínio de da perda de peso em camundongos que tiveram a colite induzida por TNBS e DSS. Neste caso, assim como citado anteriormente, o efeito anti-inflamatório obtido pela inibição da FAAH provavelmente está relacionado ao aumento de endocanabinoides como a anandamida (SASSO e cols., 2015).

Além disso, em camundongos C57BL/6N com colite induzida por DSS, a análise de reação em cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR) demonstrou que a expressão dos genes codificadores de MAGL estão reduzidos durante a inflamação no cólon dos animais (GRILL e cols., 2019 [a]). Em camundongos com colite induzida pelo TNBS, a inibição da enzima MAGL pelo inibidor seletivo JZL184, promoveu um aumento do endocanabinoide 2-AG que foi associado a uma redução dos danos macroscópicos e histológicos do cólon, bem como a diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias (ALHOUAYEK e cols., 2011).

Em humanos, estudos também foram realizados, para verificar as alterações do sistema endocanabinoide durante a colite ulcerativa. Análises de *Western Blot* e imunocitoquímica em tecido do cólon humano demonstraram um aumento da expressão do receptor CB₂, da enzima DAGL e MAGL no epitélio colônico, principalmente em pacientes com colite leve e moderada. Enquanto nos pacientes com colite inativa observou-se uma redução na expressão dos receptores CB₁ e CB₂ e da enzima DAGL, porém um aumento na expressão da enzima NAPE-PLD,

principalmente em pacientes tratados com corticoesteróides (MARQUÉZ e cols., 2009). WRIGHT e cols. (2005) também verificaram um aumento da expressão dos receptores CB₂ no epitélio colônico humano durante a colite ulcerativa, demonstrando função imunomoduladora do sistema endocanabinoide.

Dos endocanabinoides, a anandamida parece ser a principal moduladora da inflamação induzida pela colite. Esta evidência foi confirmada por um estudo no qual biopsia do cólon de pacientes com colite ulcerativa não tratada, mostrou um aumento local de anandamida, analisado por cromatografia líquida com detecção por espectrometria de massas (D'ARGENIO e cols., 2006). HARVEY e cols., 2013, mostraram que a incubação do tecido colônico de humanos com as citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1B gera danos semelhantes aos provocados pelas colites ulcerativas. Este tecido tratado com a administração de AEA e do agonista seletivo do receptor CB₂, JWH-015, apresentou melhora significativa da inflamação, evidenciada pela redução da perda de cripta na mucosa, no dano epitelial luminal e na infiltração de linfócitos na lâmina própria. Tais efeitos foram parcialmente revertidos com a administração do agonista inverso do receptor CB₂, o JTE-907, que demonstra que os efeitos anti-inflamatórios do JWH-015 e da AEA são dependentes da ativação deste receptor.

GRILL e cols. (2019 [b]) avaliou a regulação do sistema endocanabinoide em 17 pacientes diagnosticados com colite ulcerativa e verificou um aumento na expressão de AEA e uma diminuição da expressão de mRNA da enzima NAPE-PLD, o que seria contraditório, considerando que a NAPE-PLD participa da síntese deste endocanabinoide. No entanto, para explicar tal fato sugere-se que aconteça uma inibição da retroalimentação alostérica da NAPE-PLD pelo AEA ou uma degradação reduzida dos lipídios endocanabinoides. Além disso, é possível que outras enzimas além da NAPE-PLD sejam responsáveis pela síntese de AEA. Em outro estudo, as biopsias humanas de pacientes saudáveis, com colite ativa não tratada e de pacientes tratados com 5-ASA, glicocorticoides e/ou imunomoduladores até a remissão da doença, foram analisadas através de RT-PCR e imunohistoquímica para a avaliação da expressão e distribuição de FAAH e NAPE-PLD no intestino, dentre outros componentes. Verificou-se, pela análise de RT-PCR na mucosa, que houve um aumento na expressão gênica de FAAH e não foram identificadas alterações na expressão gênica da NAPE-PLD nos indivíduos com colite ulcerativa

não tratada. Através da análise imunohistoquímica no epitélio do cólon, verificou-se diminuição da NAPE-PLD nos pacientes não tratados e a conservação dos níveis de FAAH, comparando com os indivíduos saudáveis. Após o tratamento com 5-ASA e glicocorticoides demonstrou-se um aumento na expressão de NAPE-PLD no epitélio (SUÁREZ e cols., 2012).

Os resultados em humanos evidenciam que a expressão do sistema endocanabinoide varia de acordo com o tecido avaliado, a fase da doença e com a realização de tratamentos. A maioria dos resultados é coerente com os dados obtidos em modelos animais, o que contribui para a afirmação de que o sistema endocanabinoide possui uma função importante na modulação da inflamação durante colite ulcerativa, seja pelo aumento da expressão dos receptores, pelo aumento da síntese de endocanabinoides, pela inibição ou ativação das enzimas envolvidas na degradação ou na síntese dos endocanabinoides. Em resumo, as alterações na expressão dos componentes do sistema endocanabinoide durante a colite ulcerativa, que podem gerar efeitos anti-inflamatórios em modelos animais e em humanos, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Modificações fisiológicas ou induzidas na expressão dos componentes do sistema endocanabinoide na colite ulcerativa que podem gerar efeitos anti-inflamatórios em modelos animais e em humanos.

Componentes do sistema endocanabinoide	Modificações na expressão	Referências
Receptores	CB ₁	Aumento KIMBALL e cols., 2006; ENGEL e cols., 2010.
	CB ₂	Aumento KIMBALL e cols., 2006; STORR e cols., 2009; MARQUÉZ e cols., 2009; ENGEL e cols., 2010; HARVEY e cols., 2013; KE e cols., 2016.
Ligantes	AEA	Aumento D'ARGENIO e cols., 2006; HARVEY e cols., 2013; SASSO e cols., 2015; GRILL e cols., 2019 [b].
	2-AG	Aumento BORRELLI e cols., 2009
Enzimas sintetizadoras	NAPE-PLD	Aumento MARQUÉZ e cols., 2009; SUÁREZ e cols., 2012.
		Redução GRILL e cols., 2019 [b]; SUÁREZ e cols., 2012.
	DAGL	Aumento MARQUÉZ e cols., 2009.
Enzimas metabolizadoras	FAAH	Redução MASSA e cols., 2004; STORR e cols., 2008; BORRELLI e cols., 2009; SALAGA e cols., 2014; TOURTEAU e cols., 2014; SASSO e cols., 2015.
		Aumento SUÁREZ e cols., 2012.
	MAGL	Redução ALHOUAYEK e cols., 2011; GRILL e cols., 2019 [a].
		Aumento MARQUÉZ e cols., 2009.

4.3.2 Alterações do sistema endocanabinoide na doença de Crohn

A doença de Crohn, assim como a colite ulcerativa, é uma doença inflamatória intestinal idiopática e crônica, no entanto pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal não apenas o intestino grosso. Apesar de apresentarem algumas características em comum, sugere-se que as duas doenças possuem mecanismos patogénéticos diferentes. Na doença de Crohn também ocorre o

reconhecimento dos antígenos do lúmen intestinal pelas células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, que vão apresentar os antígenos ao linfócito CD4⁺ e secretar citocinas como a IL-12, que vai estimular a diferenciação das células T_H1, que sintetizam citocinas, incluindo o interferon tipo 1 alfa (IFN-α) e o TNF-α, que promovem a ativação de macrófagos. Sendo assim, as lesões na doença de Crohn mostram elevada infiltração de linfócitos e macrófagos, com formação de granulomas e fibrose na submucosa (BRUNTON, 2012).

Assim como na colite ulcerativa, sugere-se que na doença de Crohn o sistema endocanabinoide possa agir de forma a reduzir a resposta inflamatória local. Para evidenciar tal fato estudos foram realizados para avaliar modificações na expressão dos receptores canabinoides e na síntese e degradação dos endocanabinoides durante esta inflamação intestinal.

O polimorfismo de um único nucleotídeo do gene do receptor CB₁ 1359 G/A demonstrou ter influência no fenótipo da doença de Crohn, onde os indivíduos homocigotos do alelo G apresentaram maior probabilidade de desenvolver a doença antes dos 40 anos. Demonstrando que o receptor CB₁ influencia na manifestação da doença de Crohn (STORR e cols., 2010). A expressão dos receptores CB₂ e do endocanabinoide, anandamida, foi avaliada no tecido do íleo e nas células T CD4⁺ utilizando um modelo experimental de ileíte crônica. Os resultados demonstraram um aumento da expressão de CB₂ e de anandamida nos camundongos com inflamação, comparados aos camundongos controles. Além disso, foi verificado um aumento de 11 vezes na expressão de mRNA dos receptores CB₂ nas células T reguladoras nos camundongos com a inflamação, demonstrando a importante função do sistema endocanabinoide na regulação da inflamação (LEINWAND e cols., 2017). O que indica a função relevante destes receptores na regulação da inflamação.

A expressão dos receptores CB₂ também foi analisada em cortes histológicos de intestino de pacientes com doença de Crohn. Não houve diferença na expressão desse receptor comparando os pacientes em relação a indivíduos saudáveis. Porém os receptores CB₁ apresentaram um aumento de expressão significativo nos pacientes com doença Crohn (STINTZING e cols., 2011).

GRILL e cols. (2019 [b]) também avaliaram pacientes com doença de Crohn e verificaram que as concentrações de anandamida e 2-AG aumentaram

acentuadamente no plasma desses pacientes. Além disso, na mucosa intestinal identificou-se um aumento da expressão gênica das enzimas sintetizadoras (NAPE-PLD e DAGL) e das metabolizadoras (FAAH e MAGL) e diminuição da transcrição dos receptores CB₁. Em contrapartida, DI SABATINO e cols. (2011) encontraram níveis diminuídos de anandamida na mucosa inflamada comparada a não inflamada em pacientes com doença inflamatória intestinal, o que foi concomitante à menor atividade da enzima NAPE-PLD que sintetiza este endocanabinoide e maior atividade da enzima FAAH que degrada este ligante. A partir da comparação dos estudos acima algumas divergências foram encontradas, estas podem estar relacionadas com os diferentes tecidos avaliados e com a alteração na expressão do sistema endocanabinoide de acordo com a fase da doença (ALHOUAYEK e MUCCIOLI, 2012). Assim como na colite ulcerativa, observa-se na maioria dos estudos o aumento na expressão e atividade do sistema endocanabinoide na tentativa de retornar ao equilíbrio e com uma função inibidora da inflamação. Sendo assim, apresentam-se na Tabela 2, de forma resumida, as modificações fisiológicas ou induzidas do sistema endocanabinoide durante a doença de Crohn em modelos animais e em humanos, que podem gerar um efeito anti-inflamatório.

Tabela 2 – Modificações fisiológicas ou induzidas na expressão dos componentes do sistema endocanabinoide na doença de Crohn que podem gerar um efeito anti-inflamatório em modelos animais ou em humanos.

Componentes do sistema endocanabinoide		Modificações na expressão	Referências
Receptores	CB ₁	Aumento	STINTZING e cols., 2011.
	CB ₂	Aumento	LEINWAND e cols., 2017.
Ligantes	AEA	Aumento	LEINWAND e cols., 2017; GRILL e cols., 2019 [b].
		Redução	DI SABATINO e col., 2011.
	2-AG	Aumento	GRILL e cols., 2019 [b].
Enzimas sintetizadoras	NAPE-PLD	Aumento	GRILL e cols., 2019 [b].
		Redução	DI SABATINO e col., 2011.
	DAGL	Aumento	GRILL e cols., 2019 [b].
Enzimas metabolizadoras	FAAH	Aumento	DI SABATINO e cols., 2011; GRILL e cols., 2019 [b].
	MAGL	Aumento	GRILL e cols., 2019 [b].

4.4 Canabinoides como possíveis fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais crônicas

O tratamento clínico definitivo para as doenças inflamatórias intestinais crônicas ainda não foi estabelecido. Assim, o tratamento moderno procura amenizar a resposta inflamatória generalizada. No entanto, o efeito não pode ser garantido para todos os pacientes, que podem apresentar respostas variadas, limitadas e imprevisíveis. Atualmente, o tratamento das doenças inflamatórias intestinais visa controlar os eventos agudos da doença, manter o alívio dos sintomas e tratar complicações específicas, como as fístulas (BRUNTON, 2012). Uma remissão significativa da doença pode ser conseguida com a utilização de corticoesteróides, agentes do ácido-5-aminossalicílico (5-ASA), anticorpos anti-TNF- α e outros medicamentos imunomoduladores, no entanto estes medicamentos provocam diversos efeitos adversos como supressão da medula óssea, desenvolvimento de infecções oportunistas e reações à infusão (SANDBORN e cols., 2009; HERRINTON e cols., 2011).

Tendo em vista as diversas desvantagens e limitações dos tratamentos disponíveis observa-se a relevância de desenvolver novas alternativas farmacológicas para o tratamento da colite ulcerativa e da doença de Crohn. Neste sentido, os canabinoides podem constituir uma boa estratégia farmacológica para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, devido às diversas funções do sistema endocanabinoide na manutenção da homeostase intestinal e aos efeitos anti-inflamatórios observados pela regulação positiva deste sistema em modelos animais e em humanos. Além disso, há uma quantidade significativa de evidências que demonstram que o uso de canabinoides é promissor no tratamento das doenças inflamatórias intestinais como colite ulcerativa e doença de Crohn (COUCH e cols., 2018).

Os fitocannabinoides, como o CBD, o THC, CBG, CBN (cannabinol) e canabicromeno (CBC), todos isolados da *Cannabis sativa*, foram avaliados como possíveis fármacos para o tratamento das colites ulcerativas e doença de Crohn. No entanto, na utilização de algumas destas substâncias como fármacos é necessário atentar-se para a possibilidade de efeitos psicoativos que vão variar de acordo com a dose administrada (KÖGUEL e cols., 2018). A utilização de THC gera efeitos

psicoativos amplamente avaliados na literatura (KÖGUEL e cols., 2018; AMIN e ALI, 2019). Por outro lado, o CBD e o CBG são compostos que normalmente não produzem efeitos psicoativos (KÖGUEL e cols., 2018; GUGLIANDOLO e cols., 2018; AMIN e ALI, 2019).

O CBD é o terceiro fitocanabinoide mais abundante na *Cannabis sativa* e o mais estudado para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais por ser um composto não psicotrópico, agonista dos receptores canabinoides, inibidor das enzimas que degradam canabinoides e apresentar ação antioxidante (CAPASSO e cols., 2008; BORRELLI e cols., 2009). A maioria dos estudos que avaliaram a aplicação do CBD no tratamento das doenças inflamatórias intestinais foi realizada em modelos animais, poucos estudos foram executados em humanos.

Um estudo realizado em dois grupos de camundongos ICR machos, o controle e o com inflamação intestinal induzida pelo óleo de Cróton (OC), avaliou a ação do CBD sobre motilidade intestinal. Foi verificado que o CBD reduz a hipermotilidade e as contrações musculares provocadas por ACh no íleo dos camundongos tratados com OC. A administração de Rimonabant, um antagonista dos receptores CB₁ foi capaz de neutralizar a ação do CBD, enquanto o tratamento com SR144528, um antagonista dos receptores CB₂, ou com naloxona, um antagonista opióide, ou com a ioimbina, uma antagonista α 2-adrenérgico, não promoveram a neutralização dos efeitos deste fitocanabinoide, o que indica sua atuação ocorre principalmente por mecanismos que envolvem a ativação dos receptores CB₁. Já em camundongos tratados com N-araquidonil-5-hidroxitriptamina, um inibidor da enzima FAAH, o CBD não gerou a redução da motilidade intestinal, o que indica que sua atuação também ocorre pela inibição desta enzima (CAPASSO e cols., 2008). Em ratos Sprague-Dawley adultos e camundongos C57/BL com colite induzida por LPS, verificou-se também que a administração de CBD retoma a normalidade das contrações no íleo e no cólon. Sendo assim, o CBD pode ser uma boa estratégia para tratar os distúrbios de motilidade presentes nas doenças inflamatórias intestinais. Além disso, uma melhora da inflamação foi evidenciada pela redução do edema, do infiltrado inflamatório e conservação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que foram avaliadas a partir de análises imunohistoquímicas e histopatológicas (LIN e cols., 2011).

Em camundongos ICR machos com colite induzida pelo ácido dinitrobenzeno sulfônico (DNBS) verificou-se que o canabidiol reduziu a razão peso/comprimento do cólon, os danos macroscópicos, incluindo edema, hiperemia leve e aderências do intestino delgado, a expressão da enzima iNOS, a síntese de nitrito e de metabólitos estáveis do óxido nítrico (NO) e os níveis de IL1- β , além de aumentar o peso dos camundongos e a concentração de IL-10, ações evidenciam o efeito protetor do CBD na inflamação intestinal. Adicionalmente, este fitocanabinoide promoveu a normalização dos níveis de AEA e 2-AG. Para avaliar o efeito do CBD no estresse oxidativo, foram utilizadas células CACO-2, onde esta substância não apresentou citotoxicidade e promoveu redução da síntese de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e da peroxidação lipídica, demonstrando efeito antioxidante do CBD (BORRELLI e cols., 2009). Além disso, o CBD foi capaz de neutralizar a gliose entérica reativa em camundongos suíços OF1 machos com colite induzida por LPS através da redução de neurotrofinas de sinal astrogliial S100B, um marcador de células gliais, que foi associada à diminuição de macrófagos e mastócitos no intestino. Neste estudo, o CBD provocou também a redução de MAC3, um marcador de macrófagos, da expressão de TNF- α e da imunorreatividade para a caspase-3 clivada no intestino, demonstrando proteção contra a inflamação e um efeito antiapoptótico (DE FILIPPIS e cols., 2011). Outro estudo com camundongos CD1 machos com colite induzida pelo TNBS avaliou o efeito anti-inflamatório do CBD sendo administrado pelas vias intrarretal e oral, os resultados demonstraram uma redução do escore de colite, da atividade da MPO, da destruição do revestimento epitelial, da espessura do cólon e da infiltração de células imune no intestino dos camundongos que receberam o fármaco por via intrarretal, porém não foram observadas alterações por via oral (SCHICHO e STORR, 2012). Os dados destes estudos demonstram a ação anti-inflamatória do CBD através de vários mecanismos nas doenças inflamatórias intestinais e as possíveis vias de administração dos fármacos.

Recentemente, um estudo avaliou a ação de um extrato padronizado de *Cannabis sativa* com elevada concentração do CBD na hipermotilidade provocada pela administração do OC e na inflamação induzida pelo DNBS em camundongos ICR machos. Os resultados demonstraram uma diminuição da motilidade intestinal em ambos os modelos de colite induzida. Além disso, no modelo de indução da

colite com o DNBS identificou-se a redução da relação peso/comprimento do cólon e da atividade da MPO com a utilização do extrato da *Cannabis sativa*. No entanto, o CBD administrado isoladamente não apresentou efeito anti-inflamatório. Sendo assim, este estudo evidencia a ação do CBD na regulação da motilidade intestinal e como anti-inflamatório e os resultados fortalecem a hipótese de que a combinação do CBD a outros canabinoides pode ser uma boa estratégia para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais (PAGANO e cols., 2016).

DE FILIPPIS e cols. (2011), avaliaram a ação do CBD em amostras de tecido do reto humano *ex vivo* que foram submetidas a um processo de indução da inflamação com LPS e IFN- γ . Nestas amostras observou-se uma redução na expressão da proteína S100B, marcadora de células gliais, associada à redução de mastócitos e macrófagos neste tecido, e uma redução na expressão de iNOS, dos níveis de NO e de seus metabólitos estáveis, o que revela a ação CBD contra a inflamação intestinal em humanos. Em contrapartida,

NAFTALI e cols. (2017) avaliaram a utilização de CBD no tratamento de doença de Crohn moderadamente ativa em humanos através de um estudo randomizado controlado por placebo em 20 pacientes entre 18 e 75 anos. Os resultados demonstraram que o CBD foi seguro, no entanto não obteve efeitos benéficos nos pacientes, o que pode ser explicado pela pequena dosagem do fármaco, pela amostragem reduzida ou pela falta de sinergismos com outros canabinoides. Em outro estudo, a utilização do CBD no tratamento da colite ulcerativa foi avaliada em pacientes com 18 anos ou mais, com colite ulcerativa extensa e com dosagem de 5-ASA foram randomizados e um grupo recebeu um extrato botânico rico em CBD e o outro recebeu o placebo. Ambos os grupos apresentaram eventos adversos, o placebo devido ao agravamento da doença e os que receberam o extrato rico em CBD devido à presença de THC. Este estudo sugere que o extrato botânico de CBD pode ser benéfico no tratamento da colite ulcerativa, pois promoveu uma maior remissão da doença, as avaliações de qualidade de vida foram melhores e houve uma redução do escore total de Mayo (IRVING e cols., 2018). Desta forma, são necessários mais estudos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais para obter informações mais claras sobre o uso do CBD para o tratamento destas doenças.

O THC é um canabinoide presente em elevadas concentrações na *Cannabis sativa*, possui ação psicoativa e por isso tem seu uso limitado (KÖGUEL e cols., 2018). Ainda assim, em alguns estudos, a utilização deste fitocanabinoide possui efeitos benéficos nas inflamações intestinais quando administrados isoladamente ou em conjunto com outros canabinoides, conforme demonstrado a seguir.

JAMONTT e cols. (2010) realizaram um estudo utilizando ratos machos Charles River Wistar, com colite induzida pelo TNBS, para avaliar os efeitos isolados e da associação do CBD e THC sobre a motilidade intestinal e sobre a inflamação. Com relação à motilidade intestinal, observou-se que o THC, o CBD e a combinação de ambos gerou um aumento na amplitude das contrações espontâneas de baixa frequência no cólon, uma melhora das respostas contráteis promovidas pelo carbacol e uma melhora das respostas contráteis e relaxantes do cólon por estimulação de campo elétrico. Os resultados referentes à inflamação demonstraram uma redução do ganho de peso, dos danos macroscópicos, incluindo hiperemia, hemorragia, ulceração, necrose, lesão das mucosas, espessamento da parede intestinal e distensão local, e diminuição da atividade de MPO com a administração isolada do THC ou combinado ao CBD. A administração isolada de CBD não demonstrou alterações significativas na redução do ganho de peso e dos danos macroscópicos. Sendo assim, neste estudo foi identificada a ação isolada dos fármacos e um efeito aditivo da administração associada do CBD e THC, normalizando a motilidade intestinal e inibindo inflamação, o que fortalece a hipótese de maior eficácia ao utilizar estes fármacos associados para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

Atualmente, existe no mercado um medicamento conhecido mundialmente como Sativex[®] e no Brasil foi registrado recentemente como Mevatyl[®] (THC, 27 mg/mL e CBD, 25 mg/mL), indicado para indivíduos adultos, visando o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla (ANVISA, 2017). Este medicamento está sendo estudado para aplicação no tratamento de sintomas, como dor, náusea, vômito e pode ter uma aplicação futura no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (WHITING e cols., 2015).

A avaliação do efeito da utilização da maconha na remissão da doença de Crohn foi realizada em um estudo prospectivo com 21 pacientes distribuídos aleatoriamente em grupos que receberam a *Cannabis sativa* na forma de cigarros

contendo 11,5 mg de THC e outro que recebeu a flor da planta sem o THC. Neste estudo foi observado que a remissão completa, a resposta clínica e melhora das condições de apetite e sono foram superiores nos pacientes que fumaram a planta com THC (NAFTALI e cols., 2013).

Outro fitocanabinóide com potencial de aplicação no tratamento das doenças inflamatórias intestinais é o CBN, produto da oxidação do THC, encontrado em grandes quantidades na planta *Cannabis sativa*. O CBN atua como agonista nos receptores CB₁ e CB₂ (RHEE e cols., 1997). Em um modelo de inflamação intestinal induzida pelo OC em camundongos ICR machos, observou-se que a utilização do CBN inibiu a motilidade intestinal, além de contribuir com o efeito anti-inflamatório. Os efeitos provocados pelo CBN foram revertidos com a administração do antagonista do receptor CB₁, o SR141716A, mas mantiveram-se com a administração do antagonista do receptor CB₂, o SR144528, indicando que o CBN age principalmente pela interação com os receptores CB₁. Neste caso, a inflamação intestinal induzida pelo OC foi associada com o aumento da expressão dos receptores CB₁, os níveis de AEA e 2-AG no intestino delgado foram elevados tanto nos camundongos com inflamação induzida como nos controles e a enzima FAAH no intestino delgado aumentou significativamente nos animais com a inflamação induzida. A regulação positiva do sistema endocanabinoide durante a inflamação potencializa a ação dos agonistas canabinoides, como o CBN, favorecendo a melhora dos danos gerados (IZZU e cols., 2001).

Além destes compostos, o CBG é o segundo fitocanabinoide mais abundante na *Cannabis sativa* e não possui ação psicotrópica. A administração de CBG em camundongos ICR machos com colite induzida por DNBS promoveu a redução da relação peso/comprimento do cólon, dos sinais de lesão no cólon, incluindo necrose celular, espessamento da mucosa e edema na submucosa, além de diminuir o infiltrado inflamatório, a atividade da MPO, a expressão de iNOS e os níveis de IL-1 β e INF- γ e promover o aumento da IL-10 e da atividade da SOD. Verificou-se também, por análise imuno-histoquímica, que a distribuição de Ki-67, um indicador de proliferação celular, nos camundongos tratados com CBG se restabeleceu para metade inferior da mucosa, sendo que em camundongos não tratados com o fitocanabinoide a distribuição de Ki-67 ocorreu principalmente em células inflamatórias e em alguns elementos superficiais remanescentes. Neste estudo,

foram avaliados também macrófagos peritoniais de camundongos ativados com LPS e posteriormente tratados com a administração de CBG, que promoveu uma redução na produção de NO e na expressão de iNOS. Ao mesmo tempo, nas células epiteliais do cólon de camundongos *knockout* PTK6 tratadas com o reagente de Fenton (peróxido de hidrogênio e ferro II), um agente oxidante, observou-se que a administração de CBG promoveu uma redução da síntese de ERO (BORRELLI e cols., 2013). Sendo assim, sugere-se a possibilidade de utilizar o CBG no tratamento de doenças inflamatórias intestinais devido as suas ações anti-inflamatórias, antiproliferativas e antioxidantes.

O CBC, também extraído da *Canabis sativa*, quando administrado em camundongos ICR machos com hipermotilidade induzida pelo OC promoveu a redução das contrações intestinais, inibindo a estimulação por ACh e por campo elétrico no íleo dos animais. O efeito inibitório do CBC não depende dos receptores canabinoides, pois este composto é um inibidor fraco da MAGL. Desta forma, os níveis dos endocanabinoides, AEA e 2-AG, nestes camundongos, não foram alterados pela administração de CBC (IZZO e cols., 2012). A utilização de CBC em macrófagos peritoniais de camundongos ICR machos ativados por LPS promoveu uma redução dos níveis de nitritos estimulados pelo LPS e de INF- γ e IL-10, evidenciando o efeito protetor desta substância contra a inflamação. Entretanto, não foram verificadas alterações de iNOS, COX-2 e IL-1 β neste estudo. Já em camundongos ICR machos, com colite induzida por DNBS, observou-se que a administração do CBC gerou uma supressão da inflamação, revelada pela redução da razão peso/comprimento do cólon, da permeabilidade intestinal, da atividade de MPO e melhora dos danos teciduais, incluindo erosões parciais da mucosa e infiltrado inflamatório extenso. Com a administração de CBC, identificou-se a distribuição de Ki-67 restrita à metade da mucosa, o que antes da inflamação encontrava-se principalmente nas células inflamatórias (ROMANO e cols., 2013).

De forma geral, os estudos que utilizaram os fitocanabinoides em modelos experimentais de inflamação intestinal demonstram efeitos anti-inflamatórios e de inibição da hipermotilidade intestinal. Sendo assim, estas substâncias podem ser consideradas possíveis estratégias para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais em humanos. Resumidamente, a Tabela 3, apresenta os estudos que utilizaram os fitocanabinoides no tratamento de inflamações intestinais.

Tabela 3 – Estudos que avaliaram o uso dos fitocanabinoides no tratamento de inflamações intestinais.

Animal	Indução da inflamação	Resultados após a administração do fitocanabinoide	Referência
Canabidiol (CBD) – Agonista dos receptores CB e inibidor da FAAH			
Camundongos ICR machos	OC	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da hipermotilidade produzida pelo OC. - A administração de rimonabant (antagonista do receptor CB₁) neutralizou a ação do CBD, entanto a administração de SR144528 (antagonista dos receptores CB₂) não neutralizaram o efeito do CBD. Indicando que CBD atua predominantemente em receptores CB₁. - Os efeitos da administração conjunta de CBD, loperamida e AA-5-HT não foram aditivos para a melhora da inflamação. - Inibição das contrações provocadas por ACh em íleos dos camundongos tratados com OC. 	CAPASSO e cols., 2008.
Ratos Sprague–Dawley amadurecidos e camundongos C57/ BL.	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora do edema e do infiltrado inflamatório. - Impedimento do aumento dos níveis de TNF-α e IL-6 em ratos e camundongos. Nos ratos a ação sobre TNF-α foi maior e nos camundongos a ação foi maior sobre a IL-6. - Normalização das contrações do íleo e cólon. 	LIN e cols., 2011.
Camundongos ICR machos	DNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de peso nos camundongos. - Redução da razão peso/comprimento do cólon. - Redução dos danos macroscópicos, incluindo edema, hiperemia leve e aderências do intestino delgado. - Redução da expressão de iNOS. - Diminuição da produção de nitrito e de metabólitos estáveis do NO. - Redução dos níveis de IL-1β. - Aumento dos níveis de IL-10. - Neutralização dos níveis de AEA e 2-AG. - Não foi citotóxico às células CACO-2. - Efeito antioxidante observado nas células CACO-2. 	BORRELLI e cols., 2009.
Células do reto humano	LPS + IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da expressão da proteína S100B. - Redução da expressão de iNOS, dos níveis de NO e dos seus metabólitos estáveis. 	
Camundongos suíços OF1 machos	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da proteína S100B. - Diminuição dos mastócitos no tecido intestinal. - Redução de MAC3 no intestino. - Redução dos níveis de TNF-α. - Redução da imunoreatividade para a caspase-3. 	DE FILIPPIS e cols., 2011.
Camundongos CD1 machos	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora no escore de colite. - Redução da atividade da MPO. 	SCHICHO e STORR,

		<ul style="list-style-type: none"> - Menor destruição do revestimento epitelial. - Redução da espessura do cólon. - Menor infiltração de imunócitos. 	2012.
Humanos com doença de Crohn	-	Não aconteceram alterações significativas.	NAFTALI e cols., 2017.
Extrato da <i>Cannabis sativa</i> rico em CBD - Agonista dos receptores CB e inibidor da FAAH			
Camundongos ICR machos	OC DNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da motilidade intestinal. - Redução da relação peso/comprimento do cólon. - Redução da atividade da MPO. - Redução da motilidade intestinal. 	PAGANO e cols., 2016.
Humanos com colite ulcerativa leve a moderada	-	<ul style="list-style-type: none"> - Remissão maior da doença. - As avaliações de qualidade de vida foram melhores. - Redução do escore total de Mayo. 	IRVING e cols., 2018.
CBD e Δ^9-tetrahydrocannabinol (THC) - Agonista dos receptores CB e inibidor da FAAH			
Ratos machos Charles River Wistar	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - O THC sozinho e combinado com o CBD resultou na redução do ganho de peso. - O THC sozinho ou combinado com CBD promoveu uma redução dos danos macroscópicos. - THC e a combinação com CBD geraram a redução da atividade de MPO. - THC e a combinação com CBD resultou no aumento na amplitude das contrações espontâneas de baixa frequência no cólon. - As substâncias melhoraram a resposta de contração ao carbacol. - Aumento das respostas contráteis e relaxantes no cólon por estimulação de campo elétrico, com a administração de THC e sua combinação com CBD. 	JAMONTT e cols., 2010.
THC - Agonista dos receptores CB			
Humanos com doença de Crohn	-	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da qualidade de vida. - Maior número de remissões completas. - Melhora no apetite e no sono dos pacientes. 	NAFTALI e cols., 2013.
Canabinol (CBN) - Agonista dos receptores CB			
Camundongos ICR machos	OC	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da motilidade intestinal. - Melhora da inflamação. 	IZZO e cols., 2001.
Canabigerol (CBG) - Ativação indireta dos receptores CB			
Camundongos ICR machos	DNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da relação peso/comprimento do cólon. - Redução dos sinais de lesão no cólon (glândulas em regeneração, edema reduzido, erosão apenas superficial). - Células imunopositivas para Ki-67 na metade inferior da mucosa. - Redução da permeabilidade intestinal. - Diminuição da atividade da MPO. 	BORRELLI e cols., 2013.

		<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da atividade de SOD. - Redução da expressão de iNOS. - Redução nos níveis de IL-1β e INF-γ. - Aumento dos níveis de IL-10. 	
Macrófagos peritoniais	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da produção de nitritos. - Redução nos níveis de iNOS. 	
Células epiteliais do cólon de camundongos knockout PTK6	Reagente de Fenton (H ₂ O ₂ +Fe ²⁺)	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da síntese de ERO. 	
Canabicromeno (CBC) - Inibidor fraco da MAGL			
Camundongos ICR machos	OC	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na motilidade intestinal. - Inibição de contrações por ACh e por estimulação de campo elétrico no íleo de camundongos. 	IZZO e cols., 2012.
Macrófagos peritoniais de camundongos ICR machos	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos níveis de nitritos. - Não houve regulação de iNOS e COX-2. - Redução de INF-γ e IL-10. - Não houve alteração de IL-1β. 	
Camundongos ICR machos	DNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da razão peso/comprimento do cólon. - Diminuição da permeabilidade intestinal. - Redução da atividade de MPO. - Melhora nos danos teciduais. - Imunoreatividade para Ki-67 demonstrando atividade mitótica na metade da mucosa. 	ROMANO e cols., 2013.

Os canabinoides sintéticos, como AM841, HU210 e WIN55,212-2 (agonistas não seletivos dos receptores CB), araquidonil-2b-cloroetilamida (ACEA) e CP55,940 (agonistas dos receptores CB1), AM1241, β -Cariofileno, composto 26, HU308 e JHW133 (agonistas dos receptores CB2) são análogos dos endocanabinoides e dos fitocanabinoides ou compostos que foram sintetizados para mimetizar a ação dos canabinoides naturais. Estas substâncias também foram investigadas para avaliar sua possível aplicação no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, conforme descrito adiante.

O AM-841 é um agonista dos receptores CB₁ e CB₂ desenvolvido recentemente. Na colite induzida por DSS, em camundongos CD1 machos selvagens, esta substância apresentou efeitos dependentes da dose que inibiram significativamente a inflamação. Os resultados deste estudo demonstraram diminuição dos escores de danos macroscópicos do cólon, que incluem avaliação de úlcera, encurtamento, do cólon, espessura da parede e presença de hemorragia, sangue fecal e diarreia e também a redução dos danos microscópicos, que incluíram avaliação do infiltrado inflamatório, da arquitetura da mucosa, muscular e das úlceras. Além disso, verificou-se uma redução da atividade da MPO. Neste estudo, os animais com deficiência dos receptores CB não apresentaram o efeito anti-inflamatório, demonstrando que a ação deste fármaco acontece através dos dois tipos de receptores. Na colite induzida por TNBS, também em camundongos CD1 machos selvagens, a utilização do AM-841, novamente gerou um efeito redutores da inflamação, revelados através dos escores de danos macroscópicos e microscópicos e pela atividade da MPO. Todos estes parâmetros para a avaliação da inflamação foram reduzidos comparados aos camundongos que não receberam o fármaco. Porém, neste caso não foram observadas alterações nos escores de úlcera e no peso corporal, após o tratamento com AM-841 (FICHNA e cols., 2014 [a]).

A substância HU210 foi avaliada em alguns estudos para verificar sua atividade contra as doenças inflamatórias intestinais. Na colite induzida por DNBS em camundongos fêmeas C57BL/6N selvagens e com deficiência de FAAH, verificou-se que a administração do HU210 promoveu redução dos danos macroscópicos, incluindo hiperemia, úlceras e diarreia, dos danos microscópicos, como desorganização da estrutura epitelial, necrose hemorrágica e o infiltrado inflamatório, além de diminuir a atividade da MPO. Estes resultados demonstram o

efeito inibitório deste canabinoide na inflamação (MASSA e cols., 2004). Recentemente, um estudo em camundongos com colite induzida por DSS demonstrou a ação do HU210 não apenas como anti-inflamatório, mas também como protetor da barreira intestinal. Neste estudo, a utilização deste composto em camundongos C57BL/10J selvagens e *knockouts* para Receptores do Tipo Toll 4 (TLR-4), promoveu redução do índice de atividade da doença, do escore histopatológico, da microflora intestinal, das células T CD3⁺ nas placas de Peyer, dos níveis de LPS plasmáticos, além de gerar o aumento da expressão de proteínas na Zona Ocludens -1 (ZO-1) e inibir a translocação bacteriana. Além disso, nos camundongos selvagens verificou-se redução da perda das células caliciformes no cólon e no íleo, da razão das células T CD4⁺/CD8⁺, das citocinas inflamatórias IL-17, IL-6, IL-1 β e TNF- α , da atividade de MPO e também a inibição da regulação positiva de p38a e da pp38 no cólon. Nos camundongos *knockouts* TLR-4 a redução da perda das células caliciformes foi menor e aconteceu apenas no cólon e a proporção das células T CD4⁺/CD8⁺ foi ainda menor que nos camundongos selvagens (LIN e cols., 2017).

O agonista não seletivo dos receptores canabinoides, o WIN55,212-2, foi avaliado em alguns estudos com relação a sua influência na motilidade do trato gastrointestinal e na inflamação intestinal. Em camundongos CD1 machos selvagens, verificou-se que esta substância promove retardo do esvaziamento gástrico, diminuição da motilidade intestinal *in vivo* e redução das respostas contráteis geradas pela estimulação de campo elétrico nos segmentos do íleo e do cólon (LI e cols., 2013). Considerando camundongos C57BL/6 com colite induzida por DSS, verificou-se que a utilização de WIN55,212-2 proporcionou redução do peso do cólon, das concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-6, da atividade de MPO no cólon e da expressão de p-38 e p-p38 e ainda proporcionou um aumento na expressão de claudina-1, gerando uma melhora no quadro clínico de inflamação (FENG e cols., 2016).

Outro agonista seletivo dos receptores CB₁, o ACEA, foi capaz de reduzir o ganho de peso do cólon, o encurtamento do cólon, o escore de dano inflamatório do cólon, os danos macroscópicos e microscópicos, levando a remissão praticamente completa do dano epitelial, quase ausência de infiltrado inflamatório, eliminação de edema submucoso e normalização do músculo liso e também diminuição da

atividade de MPO em camundongos CD1 machos com colite induzida pelo OM. Da mesma forma, esta substância também atenuou a colite induzida por DSS em camundongos BALB/c fêmeas, no entanto com a necessidade de doses superiores (KIMBALL e cols., 2006). Além da ação anti-inflamatória, o ACEA reduz a hipermotilidade gerada pelo OM em camundongos CD1 machos (KIMBALL e cols., 2010). Os agonistas dos receptores canabinoides nas inflamações induzidas pelo OM em camundongos possuem suas eficácias aumentadas devido ao aumento da expressão dos receptores CB₁ e CB₂ nos tecidos neuronais, endoteliais e imunes (KIMBALL e cols., 2006; KIMBALL e cols., 2010). O ACEA, quando administrado em macrófagos peritoniais de camundongos ICR machos ativados por LPS, promoveu redução da produção de nitrito e não gerou efeitos citotóxicos nestas células, demonstrando novamente a aplicabilidade como anti-inflamatório (ROMANO e cols., 2013). A substância CP55,940, outro agonista dos receptores CB₁, quando utilizada em camundongos ICR machos com colite induzida pelo OC, demonstrou efeitos através da ativação dos receptores CB₁ que foram inibitórios na motilidade intestinal e na inflamação gerada neste modelo (IZZO e cols., 2001).

Já o AM-1241 é um agonista seletivo dos receptores CB₂ que reduz significativamente a colite induzida por TNBS em camundongos C57BL/6N. Tal fato foi demonstrado pela redução do escore de danos macroscópicos, incluindo a avaliação de ulcerações e adesões colônicas, diminuição do encurtamento do cólon e da atividade de MPO. Em consonância, camundongos *knockout* para o receptor CB₂ (-/-) não apresentaram melhora da colite, após utilização do AM-1241, evidenciando a sua ação através deste receptor (STORR e cols., 2009). Outros fármacos como o β-cariofileno, administrado por via oral em camundongos C57BL/6N com colite induzida por DSS, promoveu a redução da atividade da inflamação pela ativação dos receptores CB₂. A redução do escore de atividade da doença, dos danos macroscópicos, como ulcerações, hiperemia e encurtamento do cólon, e microscópicos como espessamento da parede intestinal, diminuição da atividade da MPO e da NAG, dos níveis de expressão do mRNA e das proteínas colônicas dos mediadores inflamatórios TNF-α, IL-1, IFN-γ, CXCL1/KC e dos queratinócitos foram as principais alterações observadas com a utilização deste canabinoide sintético. Além disso, verificou-se um aumento nas concentrações de IL-4, uma citocina anti-inflamatória, um prejuízo nas vias de sinalização envolvendo

NF- κ B, CREB, ERK1/2 e IKK, induzida por MAPK e fatores de transcrição, inibição da apoptose e da proliferação celular no tecido do cólon demonstrada pela redução dos níveis de caspase-3 e Ki-67. Em conformidade com as informações, o estudo comprovou que a administração do antagonista dos receptores CB₂, o AM630, inibiu a ação do β -cariofileno, principalmente com relação aos danos macroscópicos do cólon, encurtamento do cólon e à atividade de MPO (BENTO e cols., 2011). Já o composto 26 foi sintetizado com o objetivo de obter uma substância agonista seletiva dos receptores CB₂. Esta substância foi administrada em carboximetilcelulose por via oral em camundongos, com o início do tratamento dois dias antes da indução da colite com TNBS. Com a administração do TNBS observou-se uma redução da taxa de mortalidade e da perda de peso corporal. Em análises macroscópicas do intestino, verificou-se diminuição do espessamento do intestino e das áreas de ulceração nos animais que receberam o composto 26. Além disso, identificou-se a redução da expressão de mRNA de IL-1 β . Sendo assim, os efeitos gerados pelo composto 26 demonstram sua propriedade protetora nas inflamações intestinais (EL BAKALI e cols., 2015).

Outros agonistas seletivos dos receptores CB₂, como o HU308, mostraram uma ação anti-inflamatória, através da redução da adesão de leucócitos na microcirculação intestinal e da liberação de citocinas inflamatórias em modelos de sepse em camundongos, nos quais a endotoxemia foi induzida por injeção da LPS (LEHMANN e cols., 2012; SARDINHA e cols., 2014). Em camundongos C57BL/6 machos com colite induzida por DSS, o HU308 reduziu a perda de peso corporal, a diarreia com sangue, o encurtamento do cólon e do infiltrado inflamatório. Além disso, evidenciaram a diminuição de NLRP3, da razão casp-1 p20/casp-1 p45, da expressão de mRNA proIL-1 β e de IL-1 β , de SQSTM1 no cólon e ainda o aumento de LC3-II, LC3-I e beclin-1, que estão relacionados ao aumento da autofagia. Essas ações evidenciaram que o este canabinoide atua na inibição da inflamação e que a ativação do receptor CB₂ possui efeito anti-inflamatório. Neste mesmo estudo, avaliou-se a administração do HU-308 em macrófagos peritoniais de camundongos, ativados por LPS e DSS. Os resultados foram semelhantes aos obtidos *in vivo*, diferenciando-se pelo aumento de SQSTM1, dos níveis de p-AMPK e diminuição dos níveis de p-mTOR e p-P70S6K (KE e cols., 2016).

O JHW133, também agonista seletivo dos receptores CB₂, quando administrado em ratos Sprague-Dawley machos, foi capaz de reverter o aumento da motilidade intestinal ocasionado pelo LPS (MATHISON e cols., 2004). Além disso, em camundongos CD1 machos com colite induzida pelo OM a administração do JHW133 promoveu a redução do ganho de peso do cólon, encolhimento do cólon, do escore infamatório, de danos macroscópico, da diarreia e da atividade de MPO. Verificou-se também, em análise histológica, uma resolução significativa dos danos epiteliais, uma redução extrema do infiltrado inflamatório, a eliminação do edema submucoso e normalização do músculo liso (KIMBALL e cols., 2006). Neste mesmo estudo, em camundongos BALB/C fêmeas como colite induzida por DSS, identificou-se que uma maior dose do JHW133 é necessária para gerar efeitos anti-inflamatórios, quando comparada à inflamação induzida pelo OM. Assim como no caso anterior, observou-se redução dos danos macroscópicos, normalização do músculo liso que na inflamação encontra-se espessado, regularização do epitélio e redução do infiltrado inflamatório (KIMBALL e cols., 2006). Da mesma forma, em camundongos C57BL/6N, com colite induzida pelo TNBS, observou-se que a administração do agonista dos receptores CB₂, JWH133, atenuou os escores de danos macroscópicos, demonstrando menos úlceras e adesões colônicas, redução do encurtamento do cólon e da atividade da MPO, gerando uma melhora do quadro clínico da inflamação. Além disso, camundongos *knockout* para os receptores CB₂ (-/-) não responderam ao tratamento com este canabinoide, evidenciando que o efeito anti-inflamatório ocorre principalmente pela ação do fármaco nestes receptores (STORR e cols., 2009).

SINGH e cols. (2012) avaliaram a utilização do JHW133 em camundongos IL-10 (-/-) fêmeas no fundo C57BL/6 com colite crônica espontânea e em camundongos selvagens C57BL/6 com colite induzida por DSS. No modelo com colite crônica espontânea a administração deste canabinoide promoveu redução do declínio de peso corporal, redução dos infiltrados de leucócitos, principalmente linfócitos, na lâmina própria (LP), restauração parcial da arquitetura das células glandulares e caliciformes, o aumento da expressão de CD80 e CD86 por células B220 e a regulação negativa da expressão de 4-1BB, um marcador de ativação de linfócitos T. Ademais, na colite crônica, o JWH133 gerou uma redução dos linfócitos T CD4⁺ nos linfonodos mesentéricos e na LP e um aumento destas células no baço. Já para os

linfócitos T CD8⁺ não foram observadas alterações significativas, em nenhum destes locais. Os linfócitos T ativados, que expressam CD4⁺ e CD69⁺, sofreram um declínio significativo no baço, linfonodos mesentéricos e LP com o uso desta substância. Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* comprovaram houve indução de apoptose dos linfócitos T ativados, por meio da ativação dos receptores CB₂ na colite crônica e análises em *in vitro* demonstraram que há inibição da proliferação de linfócitos T com a utilização do JHW133. Verificou-se também que os neutrófilos foram reduzidos no baço, linfonodos mesentéricos e LP, tanto sistemicamente como nas mucosas, por meio da análise do marcador LY6G⁺. Ainda foi demonstrado que a utilização do JWH133, promove a redução das células NK 1.1 na LP e dos mastócitos no baço e na LP. Na colite induzida pelo DSS, o agonista dos receptores CB₂ JHW133 também foi efetivo na atenuação da inflamação, gerando declínio, dos escores de inflamação, dos danos histológicos, da perda de peso, do infiltrado linfocitário e das células que expressão IFN- γ no baço e na LP. Além disso, houve a redução da expressão de CD11b⁺, um marcador de macrófagos no baço e na LP. A utilização deste mesmo fármaco em macrófagos peritoniais de camundongos ICR machos ativados por LPS, demonstrou uma redução dos níveis de nitritos nestas células.

Sendo assim, em modelos experimentais, os canabinoides sintéticos demonstraram efeitos anti-inflamatórios e inibitórios da motilidade intestinal e, assim como os fitocannabinoides, são potenciais abordagens terapêuticas para o tratamento das inflamações crônicas intestinais em humanos. Em resumo, a Tabela 4 apresenta os estudos realizados em modelos animais com alterações ou inflamações intestinais e que tiveram a administração de canabinoides sintéticos.

Tabela 4 – Estudos que avaliaram o uso dos canabinoides sintéticos no tratamento de alterações ou de inflamações intestinais.

Canabinoide sintético	Animal estudado	Indução da inflamação	Resultados após a administração do canabinoide sintético	Referência
Agonistas dos receptores CB₁ e CB₂				
AM-841	Camundongos CD1 machos selvagens e <i>knockout</i> CB ₁ ^{-/-} , CB ₂ ^{-/-} e CB ₁ e CB ₂ ^{-/-}	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos danos macroscópicos e microscópicos no cólon. - Diminuição do infiltrado de células imune. - Redução da atividade da MPO. - O AM-841 não apresenta efeito anti-inflamatório nos camundongos <i>knockout</i> para os receptores CB. 	FICHNA e cols., 2014 [a].
	Camundongos CD1 machos selvagens	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos danos macroscópicos e microscópicos. - Redução da atividade da MPO. - Sem alterações no escore de úlcera e no peso corporal. 	
	Camundongos fêmeas C57BL / 6N selvagens e com deficiência de CB ₁ e FAAH.	DNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Animais com as deficiências de CB₁ tiveram a inflamação mais pronunciada. - Redução dos danos macroscópicos e microscópicos. - Diminuição da atividade de MPO. 	MASSA e cols., 2004.
HU210	Camundongos C57BL/10J selvagens e TLR-4 <i>knockouts</i>	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Em ambos os camundongos o HU210 promoveu uma redução do Índice de Atividade da Doença e o escore histopatológico. - Redução da perda de células caliciformes no cólon e no íleo dos camundongos selvagens. - Nos camundongos <i>knockout</i> para TLR-4, a perda das células caliciformes foi menor e ocorreu apenas no cólon. O HU210 reverteu a perda neste caso também. - Diminuição da microflora intestinal em ambas as linhagens de camundongos. - Redução das células T CD3⁺ nas Placas de Peyer das duas linhagens. - No camundongo selvagem, o HU210 promoveu uma redução da razão das células T CD4⁺/CD8⁺. Nos camundongos TLR-4 ^{-/-}, uma menor proporção das células T CD4⁺/CD8⁺ foi encontrada comparada aos camundongos selvagens. - Aumento na expressão de proteínas da Zona Ocludens – 1 (ZO-1). - Inibição da translocação bacteriana e dos níveis de LPS plasmáticos. - Redução dos níveis de citocinas inflamatórias (IL-17, IL-6, IL-1β, TNF-α) e da atividade da MPO apenas nos camundongos selvagens. - Inibição da regulação positiva de p38a e da pp38 no cólon dos camundongos selvagens. 	LIN e cols., 2017.

WIN55,212-2	Camundongos CD1 machos selvagens	-	- Retardo do esvaziamento gástrico. - Diminuição da motilidade intestinal <i>in vivo</i> . - Redução das respostas contráteis geradas pela EFS nos segmentos do íleo e do cólon.	LI e cols., 2013.
	Camundongos C57BL/6 machos e fêmeas	DSS	- Redução do peso do cólon. - Redução dos níveis plasmáticos de TNF- α , IL-6 e da atividade de MPO no cólon. - Redução da expressão de p-38 e p-p38. - Aumento da expressão de claudina-1.	FENG e cols., 2016.
Agonistas dos receptores CB₁				
ACEA	Camundongos CD1 machos	OM	- Redução do ganho de peso do cólon, do encurtamento do cólon, do escore da inflamação, do dano macroscópico e da diarreia. - Resolução quase completa do dano epitelial, quase ausência de infiltrado inflamatório, eliminação do edema submucoso e normalização do músculo liso. - Redução da atividade de MPO.	KIMBALL e cols., 2006.
	Camundongos BALB/c fêmeas	DSS	- Doses maiores foram necessárias para a atenuação da inflamação, quando comparada a inflamação induzida pelo OM. - Redução do encurtamento do cólon e do dano inflamatório. - Diminuição do espessamento do músculo liso, epitélio normalizado e redução do infiltrado inflamatório.	
	Camundongos CD1 machos	OM	- Redução da hipermotilidade intestinal. - Redução da inflamação.	KIMBALL e cols., 2010.
	Macrófagos peritoniais de camundongos ICR machos	LPS	- Redução da produção de nitrito. - Ausência de efeitos citotóxicos.	ROMANO e cols., 2013
CP55,940	Camundongos ICR machos	OC	- Redução de motilidade intestinal. - Redução da inflamação.	IZZO e cols., 2001.
Agonistas dos receptores CB₂				
AM-1241	Camundongos C57BL/6N	TNBS	- Redução do escore de dano macroscópico (menos ulceração e adesões colônicas), do encurtamento do cólon e da atividade de MPO. - Camundongos com supressão na expressão dos receptores CB ₂ não reagem ao tratamento.	STORR e cols., 2009.

β -cariofileno	Camundongos CD1 machos	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do escore de atividade da doença. - Redução dos danos macro (ulceração, hiperemia, encurtamento do cólon) e microscópicos (espessamento da parede intestinal). - Redução da atividade da MPO e da NAG. - Redução dos níveis de expressão do mRNA e das proteínas colônicas dos mediadores inflamatórios TNF-α, IL-1, INF-γ, CXCL1/KC e dos queratinócitos. - Aumento nos níveis de IL-4. - Prejuízo nas vias de sinalização envolvendo NF-κB, CREB, ERK1/2 e IKK, induzida por MAPK e fatores transcricionais. - Inibição da apoptose e da proliferação celular no tecido colônico, o que foi avaliado pela redução dos níveis de caspase-3 e Ki-67, respectivamente. - Inibição dos efeitos benéficos do β-cariofileno pela administração de antagonista dos receptores CB₂. 	BENTO e cols., 2011.
Composto 26	Camundongos	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da taxa de mortalidade e da perda de peso corporal. - Diminuição do espessamento do intestino e das áreas de ulceração. - Redução na expressão de mRNA de IL-1β. 	EL BAKALI e cols., 2015.
HU-308	Camundongos C57BL/6 machos	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da perda de peso, da diarreia com sangue, do encurtamento do cólon e do infiltrado inflamatório. - Diminuição das proteínas NLRP3, da razão casp-1 p20/ casp-1 p45, mRNA proIL-1β e IL-1β. - Redução SQSTM1 no cólon. - Aumento da proporção LC3-II, LC3-I e beclin-1. 	KE e cols., 2016
	Macrófagos peritoneais de camundongos	LPS/DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução das proteínas NLRP3, da razão casp-1 p20/ casp-1 p45, mRNA proIL-1β e IL-1β. - Aumento na proporção de LC3-II, LC3-I, beclin-1 e SQSTM1. - Aumento do nível de p-AMPK. - Diminuição do nível de p-mTOR e p-P70S6K. 	
JHW133	Ratos Sprague – Dawley machos.	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da motilidade intestinal. 	MATHISON e cols., 2004.
	Camundongos CD1 machos	OM	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do ganho de peso do cólon, do encurtamento do cólon, do escore da inflamação, do dano macroscópico e da diarreia. - Resolução quase completa do dano epitelial, quase ausência de infiltrado inflamatório, eliminação do edema submucoso e normalização do músculo liso. - Redução da atividade de MPO. 	KIMBALL e cols., 2006.
	Camundongos BALB/C fêmeas	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Doses maiores foram necessárias para a atenuação da inflamação, quando comparada a inflamação induzida pelo OM. - Redução do dano macroscópico. - Diminuição do espessamento do músculo liso, epitélio normalizado e redução do 	KIMBALL e cols., 2006.

		infiltrado inflamatório.	
Camundongos C57BL/6N	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do escore de dano macroscópico (menos ulceração e adesões colônicas), do encurtamento do cólon e da atividade de MPO. - Camundongos com supressão na expressão dos receptores CB₂ não reagem ao tratamento. 	STORR e cols., 2009.
Camundongos C57BL/6 selvagens e IL-10 -/- fêmeas	Colite espontânea	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do declínio do peso corporal. - Redução dos infiltrados de leucócitos, principalmente linfócitos, na LP do cólon. - Restauração parcial da arquitetura das células glandulares e caliciformes. - Aumento da expressão de CD80 e CD86 por células B220. - Regulação negativa da expressão de 4-1BB. - Diminuição dos linfócitos T CD4⁺ na lâmina própria e nos linfonodos mesentéricos e aumento destas células no baço. - Não teve alteração nos níveis de linfócitos T CD8⁺. - Declínio das células T ativadas no baço, linfonodo mesentérico e lâmina própria. - Aumento da apoptose de células T ativadas por meio da ativação dos receptores CB₂. - Redução na expressão de LY6G+, marcador de neutrófilos, na lâmina própria, nos linfonodos mesentéricos e no baço. - Redução das células NK 1.1 na LP e dos mastócitos na LP e no baço. - Diminuição da proliferação das células T. 	SINGH e cols., 2012.
Camundongos C57BL/6	DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Declínio da perda de peso. - Diminuição da infiltração linfocitária. - Redução dos escores de inflamação e dos danos histológicos. - Diminuição da expressão de CD11b+ nos linfonodos mesentéricos e na lâmina própria. - Redução das células que expressam IFN-γ no baço e lâmina própria. 	
Macrófagos peritoneais de camundongos ICR machos	LPS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos níveis de nitrito. 	ROMANO e cols., 2013.

4.5 Inibidores enzimáticos e inibidores da recaptação celular dos endocanabinoides como possíveis fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais crônicas

Diversos estudos demonstraram que durante as inflamações intestinais ocorre uma superexpressão dos receptores canabinoides, um aumento da síntese dos endocanabinoides e redução da atividade das enzimas metabolizadoras destes ligantes com o objetivo de restaurar o equilíbrio no organismo (ENGEL e cols., 2010; SALAGA e cols., 2014; SASSO e cols., 2015 e KE e cols., 2016). Desta forma, substâncias que inibem a degradação dos principais endocanabinoides, AEA e 2-AG pelas enzimas FAAH e MAGL respectivamente, e compostos capazes de inibir a recaptação destes endocanabinoides foram vistas como potenciais fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

O estudo em camundongos C57/BJ machos que tiveram a colite induzida por DNBS demonstrou que a utilização crônica de N-araquidonoil serotonina (AA-5-HT), um inibidor da hidrólise enzimática da AEA, contribuiu para uma melhora dos escores de danos macroscópicos e histológicos e redução da atividade de MPO, porém não afetou as concentrações de AEA e 2-AG (D'ARGENIO e cols., 2006).

No entanto, a utilização do VDM-11, um inibidor da recaptação de AEA, colaborou para a melhora significativa do quadro de inflamação gerado em camundongos C57/BJ machos com colite induzida por DNBS, através do aumento dos níveis de AEA no intestino. Neste caso, a utilização deste fármaco demonstrou uma reversão completa da inflamação no cólon através da redução dos escores de danos macroscópicos e microscópicos e da atividade de MPO (D'ARGENIO e cols., 2006). Além deste, outro estudo realizado em camundongos C57BL/6N machos com colite induzida por TNBS, promoveu redução dos danos macroscópicos e microscópicos, incluindo úlceras e adesões, do encurtamento do cólon, da atividade de MPO e da taxa de mortalidade dos animais. Sendo assim, houve uma melhora significativa no quadro de inflamação (STORR e cols., 2008). Do mesmo modo, a utilização de URB597, um inibidor da FAAH, demonstrou uma redução significativa da colite induzida nestes camundongos. Neste caso, a avaliação do desenvolvimento da colite também foi realizada a partir do escore de dano macroscópico, níveis de MPO e comprimento do cólon e observou-se diminuição em

todos os requisitos (STORR e cols., 2008). Outro inibidor da FAAH estudado foi o composto 39, derivado das carboxamidas. Após sua administração em camundongos C57BL6 com colite induzida por TNBS verificou-se uma redução da inflamação através da diminuição de peso corporal, dos escores macroscópicos e histológicos e dos níveis de citocinas inflamatórias TNF- α e IL1- β no cólon dos animais (ANDRZEJAK e cols., 2011).

O PF 3845, inibidor seletivo da FAAH, quando administrado em camundongos C57B1/6 machos com colite induzida por TNBS possui ação anti-inflamatória relacionada aos níveis de lipídios derivados do ácido araquidônico e oleico e de prostaglandinas. Neste caso, o efeito desta substância contra a inflamação foi avaliado a partir da diminuição do escore de danos macroscópicos e normalização de danos microscópicos graves, como perda da arquitetura da mucosa, espessamento da musculatura lisa, abscessos nas criptas e extenso infiltrado celular (SALAGA e cols., 2014). Além das ações anti-inflamatórias sugere-se que os inibidores enzimáticos possuem efeitos sobre a motilidade intestinal e ação anti-nociceptiva. A administração de PF 3845 em camundongos albinos machos com distúrbios gastrointestinais provocados pela administração de OM evidenciou uma inibição significativa da motilidade colônica, demonstrada pela redução da contratilidade do músculo liso do cólon através da estimulação de campo elétrico, uma ação antidiarreica mediada pela ação dos receptores CB₁, redução da dor e a atividade locomotora dos animais não foi alterada. Estes efeitos foram mediados pelos endocanabinoides através dos receptores canabinoides clássicos (FICHNA e cols., 2014 [b]). Além deste composto, o ARN2508 é um potente inibidor da FAAH, mas também inibe a COX-1 e a COX-2, promovendo assim efeitos anti-inflamatórios através de diversas vias nas doenças inflamatórias intestinais, quando administrados por via oral em camundongos. Verificou-se que a sua administração em camundongos CD1 adultos machos com colite induzida pelo TNBS e DSS reduziu a inflamação, a taxa de mortalidade e a perda de peso nestes animais. Como este composto inibe COX-1 e COX-2, assim como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), esperava-se uma pré-disposição a gerar lesões no epitélio do TGI, no entanto, sugere-se que o ARN2508, por inibir a enzima FAAH, possui uma ação protetora contras estas lesões, mediada pelo endocanabinoide AEA (SASSO e cols., 2015). Da mesma forma, o JZL184, um inibidor seletivo da enzima MAGL, que

proporcionou um aumento nos níveis de 2-AG, quando administrado a camundongos C57BL/6 machos com colite induzida por TNBS, reduziu as alterações macroscópicas do cólon, os edemas na submucosa, normalizou a estrutura da mucosa e diminuiu a infiltração de leucócitos. Além disso, promoveu a diminuição a expressão de mRNA das citocinas inflamatórias IL-12, IL-6, IL-1, TNF- α , IP-10, redução da expressão de mRNA dos marcadores MCP-1 e MIP-1 e o declínio da concentração plasmática de LPS. Estas ações demonstram o potencial protetor deste fármaco nas inflamações intestinais (ALHOUAYEK e cols., 2011).

Sendo assim, vários estudos em modelos experimentais evidenciam que a utilização dos inibidores enzimáticos e dos inibidores da recaptação dos endocanabinoides é capaz de promover melhora nas inflamações intestinais, sendo potenciais fármacos para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, conforme pode ser visualizado também na Tabela 5.

Tabela 5 – Estudos que avaliaram o uso dos inibidores enzimáticos e dos inibidores da recaptção de endocanabinoides no tratamento de alterações ou de inflamações intestinais.

Inibidor enzimático ou de recaptção	Animal	Indução da inflamação	Observações	Referência
Inibidor da hidrólise enzimática da AEA				
AA-5-HT	Camundongos C57/BJ machos	DNBS	- Melhora dos escores macroscópicos e histológicos. - Redução da atividade de MPO. - Não afetou os níveis de AEA e 2-AG.	D'ARGENIO e cols., 2006.
Inibidor da recaptção de AEA				
VDM-11	Camundongos C57/BJ machos	DBNS	- Reversão completa da inflamação do cólon. - Redução dos escores macroscópicos e microscópicos. - Redução da atividade de MPO. - Aumento dos níveis de AEA no cólon.	D'ARGENIO e cols., 2006.
	Camundongos C57BL/6N machos	TNBS	- Redução do dano macroscópico e dos danos microscópicos no cólon (ulcerações e adesões). - Diminuição do encurtamento do cólon. - Redução da atividade de MPO. - Taxa de mortalidade reduzida.	STORR e cols., 2008.
Inibidor da FAAH				
URB597	Camundongos C57BL/6N machos	TNBS	- Redução do dano macroscópico e dos danos microscópicos no cólon (ulcerações e adesões). - Diminuição do encurtamento do cólon. - Redução da atividade de MPO. - Taxa de mortalidade reduzida.	STORR e cols., 2008.
Composto 39	Camundongos C57BL6	TNBS	- Diminuição da perda de peso corporal. - Redução dos escores macroscópicos. - Redução dos escores histológicos. - Diminuição dos níveis de TNF- α e IL1- β no cólon.	ANDRZEJAK e cols., 2011.
PF 3845	Camundongos C57B1/6 machos	TNBS	- Diminuição do escore de danos macroscópicos. - Normalização de danos microscópicos, como perda da arquitetura da mucosa, espessamento da musculatura lisa, abscessos nas criptas e extenso infiltrado celular.	SALAGA e cols., 2014.
	Camundongos albinos machos	OM	- Redução da contratilidade do músculo liso do cólon. - Ação antidiarreica mediada pelo CB ₁ . - Ação anti-nociceptiva. - Não altera a atividade locomotora dos camundongos.	FICHNA e cols., 2014 [b].

Inibidor da FAAH e das COX-1 e COX-2				
ARN2508	Camundongos CD1 adultos machos	TNBS/DSS	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da inflamação. - Diminuição da taxa de mortalidade. - Declínio da perda de peso. 	SASSO e cols., 2015.
Inibidor seletivo da MAGL				
JZL184	Camundongos machos C57BL/6	TNBS	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenção das lesões macroscópicas do cólon. - Redução do edema na submucosa. - Normalização da estrutura da mucosa. - Infiltração de leucócitos reduzida. - Redução dos níveis de mRNA das IL-12, IL-6, IL-1, TNF-α, IP-10. - Diminuição dos níveis de mRNA de MCP-1 e MIP-1. - Redução dos níveis plasmáticos de LPS. 	ALHOUAYEK e cols., 2011.

5. CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura demonstrou que durante a colite ulcerativa e a doença de Crohn, o organismo busca retomar o equilíbrio por meio da elevação da atividade do sistema endocanabinoide, incluindo o aumento da expressão dos receptores CB₁ e CB₂, elevação da síntese dos endocanabinoides e diminuição da atividade das enzimas metabolizadoras dos ligantes.

Tendo em vista esta função do sistema endocanabinoide no controle da homeostase no TGI, identificaram-se como possíveis abordagens terapêuticas para a colite ulcerativa e a doença de Crohn, a utilização dos agonistas dos receptores canabinoides, que incluem os fitocanabinoides e os canabinoides sintéticos, dos inibidores das enzimas metabolizadoras de endocanabinoides e dos inibidores da recaptção de AEA.

Estes compostos quando avaliados em modelos experimentais demonstraram ações anti-proliferativas, antinociceptivas, antioxidantes e anti-inflamatórias, por meio da regulação dos níveis de citocinas inflamatórias, de iNOS, de NO, de ERO e das atividades das enzimas MPO, SOD e NAG. Além de aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-4.

Os estudos em humanos são escassos e quando realizados abrangem uma amostragem restrita, o que dificulta uma avaliação da eficácia dos fármacos do sistema canabinoide utilizados no tratamento da colite ulcerativa e da doença de Crohn, apesar disso, agonistas dos receptores canabinoides, inibidores da recaptção de AEA e 2-AG e inibidores das enzimas que degradam os endocanabinoides mostram-se como fármacos promissores no manejo dessas doenças. No entanto, faltam pesquisas comparativas entre estas substâncias de forma a possibilitar a avaliação de quais são as melhores opções terapêuticas, principalmente para um uso em longo prazo, como no tratamento das doenças inflamatórias intestinais crônicas.

Visto a importância do sistema canabinoide na homeostase do TGI, futuros estudos clínicos são necessários para avaliar os riscos em relação aos benefícios de um tratamento prolongado utilizando substâncias que interagem com este sistema, as possíveis interações medicamentosas e os efeitos adversos da utilização dos canabinoides, a fim de garantir a efetividade do tratamento e segurança do paciente.

6. REFERÊNCIAS

ABALO, R.; VERA, G.; LÓPEZ-PÉREZ, A.E.; MARTÍNEZ-VILLALUENGA, M.; MARTÍN-FONTELLES, M.I. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: focus on motility. **Pharmacology**. v. 90, n. 1-2, p. 1-10, 2012.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ALGER, B.E. e KIM, J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in Neuroscience*. v. 34, n. 6, p. 304-315, 2011.

ALHOUEYEK, M.; LAMBERT, D.M.; DELZENNE, N.M.; CANI, P.D.; MUCCIOLI, G.G. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation. **FASEB Journal**. v. 25, n.8, p. 2711-2721, 2011.

ALHOUEYEK, M. e MUCCIOLI, G.G. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. **Trends in Molecular Medicine**. v. 18, n. 10, p. 615-625, 2012.

AMIN, M.R.; ALI, D.W. Pharmacology of Medical Cannabis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v.1162, p. 151-165, 2019.

ANANTHAKRISHNAN, A.N.; BERNSTEIN, C.N.; ILIOPOULOS, D.; MACPHERSON, A.; NEURATH, M.F.; RAJA ALI, R.A.; VAVRICKA, S.R.; FIOCCHI, C. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901827>>. Acesso em: 20/06/2019.

ANDRZEJAK, V.; MUCCIOLI, G.G.; B,E, BODY-MALAPEL, M.; EL BAKALI, J.; DJOUINA, M.; RENAULT, N.; CHAVATTE, P.; DESREUMAUX, P.; LAMBERT, D.M.; MILLET, R. New FAAH inhibitors based on 3-carboxamido-5-aryl-isoxazole scaffold

that protect against experimental colitis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 19, p. 3777-3786, 2011.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Ascom ANVISA. Registrado primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>. Data da publicação: 16/01/2017. Acesso em: 18/01/2020.

BALDASSANO, S.; ZIZZO, M.G.; SERIO, R.; MULÈ, F. Interaction between cannabinoid CB₁ receptors and endogenous ATP in the control of spontaneous mechanical activity in mouse ileum. **British Journal of Pharmacology**. v. 158, n. 1, p. 243-251, 2009.

BASU, S.; DITTEL, B.N. Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB₂) immune regulation in health and disease. **Immunologic Research**. v. 51, n. 1 p. 26-38, 2011.

BAUMGART, D.C. e CARDING, S.R. Gastroenterology 1 – Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**. v. 369, n. 9573, p. 1627-1640, 2007.

BELLOCCHIO, L.; CERVINO, C.; PASQUALI, R.; PAGOTTO U. The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. **Journal of Neuroendocrinology**. vol.20, p. 850-857, 2008.

BENEDIX, F.; KUBE, R.; MEYER, F.; SCHMIDT, U.; GASTINGER, I.; LIPPERT, H. AND THE COLON/RECTUM CARCINOMAS (PRIMARY TUMOR) STUDY GROUP. Comparison of 17,641 patients with right-and-left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. **Diseases of the Colon & Rectum**. v. 53, n. 1, p. 57-64, 2010.

BENTO, A.F.; MARCON, R.; DUTRA, R.C.; CLAUDINO, R.F.; COLA, M.; LEITE, D.F.P.; CALIXTO, J.B. β -Caryophyllene Inhibits Dextran Sulfate Sodium-Induced

Colitis in Mice through CB2 Receptor Activation and PPAR_γ Pathway. **The American Journal of Pathology**. v. 178, n. 3, p. 1153-1166, 2011.

BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; LESLIE, W.; WAJDA, A. e YU, N. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease, a population-based cohort study. **Annals of Internal Medicine**. V. 133, n. 10, p. 795-799, 2000.

BERNSTEIN, C.N.; WADJA, A. e BLANCHARD, J.F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. **Gastroenterology**. v. 129, p. 827-836, 2005.

BISOGNO, T.; MELCK, D.; BROBROV, MYu.; GRETSKAYA, N.M.; BESUGLOV, V.V.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. N-acyl-dopamines: novel synthetic cb(1) cannabinoid- receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. **Biochemical Journal**. v. 351, p. 817-824, 2000.

BLACKWOOD, B.P.; WOOD, D.R.; YUAN, C.; NICOLAS, J.; DE PLAEN, I. G.; FARROW, K.N.; CHOU, P.; TURNER, J.R.; HUNTER, C.J. A Role for cAMP and Protein Kinase A in Experimental Necrotizing Enterocolitis. **The American Journal of Pathology**. v. 187, n. 2, p. 401-417, 2017.

BLANKMAN, J.L. e CRAVATT, B.F. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. **Pharmacological Reviews**. v. 65, p. 849-871, 2013.

BÖRNER, C.; SMIDA, M.; HÖLLT, V.; SCHRAVEN, B.; KRAUS, J. Cannabinoid Receptor Type 1- And 2-mediated Increase in Cyclic AMP Inhibits T Cell Receptor-Triggered Signaling. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 284, n. 51, p. 35450-35460, 2009.

BOROWSKA, M.; CZARNYWOJTEK, A. ; SAWICKA-GUTAJ, N.; WOLIŃSKI, K.; PŁAZIŃSKA, M.T.; MIKOŁAJCZAK, P.; RUCHAŁA, M. The effects of cannabinoids on the endocrine system. **Endokrynologia Polska**. v. 69, n. 6, p. 705-713, 2018.

BORRELLI, F.; AVIELLO, G.; ROMANO, B.; ORLANDO, P.; CAPASSO, R.; MAIELLO, F.; GUADAGNO, F.; PETROSINO, S.; CAPASSO, F.; DI MARZO, V.; IZZO, A.A. Cannabidiol, a safe and non-psychoactive ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *Journal of Molecular Medicine*. v. 87, n. 11, p. 1111-1121, 2009.

BORRELLI, F.; FASOLINO, I.; ROMANO, B.; CAPASSO, R.; MAIELLO, F.; COPPOLA, D.; ORLANDO, P.; BATTISTA, G.; PAGANO, E.; DI MARZO, V.; IZZO, A.A. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochemical Pharmacology*. v. 85, n.9, p. 1306-1316, 2013.

BROWN, S.M.; WAGER-MILLER, J.; MACKIE, K. Cloning and molecular characterization of the rat CB₂ cannabinoid receptor. *Biochimica et Biophysica Acta*. v. 1576, n. 3, p. 255-264, 2002.

BRUNTON, L.L. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre, RS: AMGH., 2012. 2104 p.

BUCKLEY, N. E.; HANSSON, S.; HARTA, G. e MEZEY, E. Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience*. v. 82, p. 1131-1149, 1998.

BURISCH, J.; JESS, T.; MARTINATO, M.; LAKATOS, P.L.; ON BEHALF OF ECCO-Epi-COM. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*. v. 7, p. 322-337, 2013.

CABRAL, GA.; RABORN, E.S.; GRIFFIN, L.; DENNIS, J. e MARCIANO CABRAL, F. CB2 receptors in the brain: role in central immune function. *British Journal of Pharmacology*. v. 153, p. 240-251, 2008.

CADENA, A. The Endocannabinoid System: Everything you need to know. **CDB⁺Origin**. 2018. Disponível em: <https://medium.com/cbd-origin/the->

endocannabinoid-system-everything-you-need-to-know-1c38a648cafb. Acesso em: 14/12/2019.

CAMILLERI, M. Cannabinoids and gastrointestinal motility: pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. Minnesota, 3 de abril de 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nmo.13370>>. Acesso em: 08/05/2019.

CANAVAN, C; WEST, J.; CARD, T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. v. 40, p. 1023-1034, 2014.

CAPASSO, R.; BORRELLI, F.; AVIELLO, G.; ROMANO, B.; SCALISI, C.; CAPASSO, F.; IZZO, A.A. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. **British Journal of Pharmacology**. v. 154, n. 5, p. 1001-1008, 2008.

CENCIONI, M.T.; CHIURCHIÙ, V.; CATANZARO, G.; BORSELLINO, G.; BERNARDI, G.; BATTISTINI, L.; MACCARRONE, M. Anandamide suppresses the proliferation and release of cytokines from primary human T lymphocytes mainly through CB2 receptors. **PLoS One**. v. 5, n.1, p. e8688, 2010.

CHANG, Y.H.; LEE, S.T. e LIN, W.W. Effects of cannabinoids on LPS-stimulated inflammatory mediator release from macrophages: involvement of eicosanoids. **Journal of Cellular Biochemistry**. v. 81, n. 4, p. 715-723, 2001.

COTA, D.; MARSICANO, G.; LUTZ, B.; VICENNATI, V.; STALLA, G.K.; PASQUALI, R. E PAGOTTO, U. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. **International Journal of Obesity**. v. 27, n. 3, p. 289-301, 2003.

COUCH, D.G.; MAUDSLAY, H.; DOLEMAN, B.; LUND, J.N.; O'SULLIVAN, S.E. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Inflammatory Bowel Disease**. v. 24, n. 4, p. 680-697, 2018.

COUTTS, A. A. e PERTWEE, R. G. Inhibition by cannabinoid receptor agonists of acetylcholine release from the guinea-pig myenteric plexus. **British Journal of Pharmacology**. v. 121, p. 1557-1566, 1997.

COUTTS, A.A.; IRVING, A.J.; MACKIE, K; PERTWEE, R.G.; ANAVI-GOFFER, S. Localization of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. **Journal of Comparative Neurology**. v. 448, p. 410-422, 2002.

D'ARGENIO, G.; VALENTI, M.; SCAGLIONE, G.; COSENZA, V.; SORRENTINI, I.; DI MARZO, V. Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. **The FASEB Journal**. v. 20, n.3, p. 568-570, 2006.

DE FILIPPIS, D.; ESPOSITO, G.; CIRILLO, C.; CIPRIANO, M.; DE WINTER, B.Y.; SCUDERI, C.; SARNELLI, G.; CUOMO, R.; STEARDO, L.; DE MAN, J.G.; IUVONE, T. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis. *PlosOne*. v. 6, n. 12, p. e28159, 2011.

DEUTSCH, D.G.; GOLIGORSKY, M.S.; SCHMID, P.C.; KREBSBACH, R.J.; SCHMID, H.H.O; DAS, S.K.; DEY, S.K.; ARREAZA,G.; THORUP, C.; STEFANO, G. e MOORE, L.C. Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. **Journal of Clinical Investigation**. v. 100, n. 6, p. 1538–1546, 1997.

DEVANE, W.A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G.; STEVENSON, L.A.; GRIFFIN, G; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECHOULAM, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**. v. 258, p. 1946-1949, 1992.

DI MARZO, V.; FONTANA, A.; CADAS, H.; SCHINELLI, S.; CIMINO, G.; SCHWARTZ, J.C.; PIOMELLI, D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature**. v. 372, p. 686-691, 1994.

DI MARZO, V.; FONTANA A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. **Prostaglandins Leukotrienes. Essential. Fatty Acids**. v. 53, p. 1-11, 1995.

DI MARZO, V; DEUTSCH, D.G. Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. **Neurobiology of Disease**. v. 5, p. 386-404, 1998.

DI MARZO, V.; GOPARAJU, S.K.; WANG, L.; LIU, J.; BATKAI, S.; JARAI, Z.; FEZZA, F.; MIURA, G.I.; PALMITER, R.D.; SUGIURA, T.; KUNOS, G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. **Nature**. vol. 410, p. 822-825, 2001.

DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. **Current Opinion Lipidology**. v. 18, p. 129-140, 2007.

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**. v. 12, p. 692-698, 2015.

DI MARZO, V.; STELLA, N.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 16, n. 1, p. 30-42, 2015.

DI PATRIZIO, N.V.; ASTARITA, G.; SCHWARTZ, G.; LI, X.; PIOMELLI, D. Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 108, n. 31, p. 12904-12908, 2011.

DI PATRIZIO, N.V.; IGARASHI, M.; NARAYANASWAMI, V.; MURRAY, C.; GANCAYCO, J.; RUSSELL, A; JUNG, K.M.; PIOMELLI, D. Fasting stimulates 2-AG biosynthesis in the small intestine: role of cholinergic pathways. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 309, n.8, p. 805-813, 2015.

DI PATRIZIO, N.V. Endocannabinoids in the gut. **Cannabis and Cannabinoid Research**. v. 1, n. 1, p. 67-77, 2016.

DI SABATINO, A.; BATTISTA, N.; BIANCHERI, P.; RAPINO, C.; ROVEDATTI, L.; ASTARITA, G.; VANOLI, A.; DAINESE, E.; GUERCI, M.; PIOMELLI, D.; PENDER, S.L.; MACDONALD, T.T.; MACCARRONE, M.; CORAZZA, G.R. The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease. **Mucosal Immunology**. V. 4, n.5, p. 574-583, 2011.

DUNCAN, M.; DAVISON, J.S. e SHARKEY, K.A. Review article: endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v. 22, p. 667-683, 2005.

EL BAKALI, J.; MUCCIOLI, G.G.; BODY-MALAPEL, M.; DJOUINA, M.; KLUPSCH, F.; GHINET, A.; BARCZYK, A.; RENAULT, N.; CHAVATTE, P.; DESREUMAUX, P.; LAMBERT, D.M.; MILLET, R. Conformational Restriction Leading to a Selective CB₂ Cannabinoid Receptor Agonist Orally Active Against Colitis. **ACS Medical Chemical Letters**. V. 6, n. 2, p. 198-203, 2015.

ENGEL, M.A.; KELLERMANN, C.A.; BURNAT, G.; HAHN, E.G.; RAU, T.; KONTUREK, P.C. Mice lacking cannabinoid CB1-, CB2-receptors or both receptors show increased susceptibility to trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. v. 61, n. 1, p. 89-97, 2010.

FENG, Y.J.; LI, Y.Y.; LIN, X.H.; LI, K.; CAO, M.H. Anti-inflammatory effect of cannabinoid agonist WIN55, 212 on mouse experimental colitis is related to inhibition of p38MAPK. **World Journal of Gastroenterology**. v. 22, n. 43, p. 9515-9524, 2016.

FICHNA, J.; BAWA, M.; THAKUR, G.A.; TICHKULE, R.; MAKRIYANNIS, A.; MCCAFFERTY, D.M.; SHARKEY, K.A.; STORR, M. Cannabinoids alleviate experimentally induced intestinal inflammation by acting at central and peripheral receptors. **PLoSOne**. v. 9, n. 10, p. e109115, 2014 [a].

FICHNA, J.; SAŁAGA, M.; STUART, J.; SAUR, D.; SOBCZAK, M.; ZATORSKI, H.; TIMMERMANS, J.P.; BRADSHAW, H.B.; AHN, K.; STORR, M.A. Selective inhibition of FAAH produces antidiarrheal and antinociceptive effect mediated by endocannabinoids and cannabinoid-like fatty acid amides. *Neurogastroenterology & Motility*. v. 26, n. 4, p. 470-481, 2014 [b].

FREUND, T.F.; KATONA, I.; PIOMELLI D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*. v. 83, p. 1017-1066, 2003.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system. **Massachusetts: Blackwell Publishing**. 2006.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 9, p. 286-294, 2012.

GAMBER, K.M.; MACARTHUR, H. e WESTFALL, T.C. Cannabinoids augment the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. **Neuropharmacology**. vol. 49, n. 5, p. 646-652, 2005.

GOH, K. e XIAO, S.D.; Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. **Journal of Digestive Diseases**. v. 10, p. 1-6, 2009.

GONG, J.; ONAIVI, E.S.; ISHIGURO, H.; LIU, Q.; TAGLIAFERRO, P.A.; BRUSCOC, A.; UHL, G.R. Cannabinoid CB₂ receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. **Brain Research**. v.1071, p. 10-23, 2006.

GREINEISEN, W.E. e TURNER, H. Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. **International Immunopharmacology**. v. 10, n. 5, p. 547-555, 2010.

GRILL, M.; HASENOEHRL, C.; KIENZL M.; KARGL, J.; SCHICHO, R. Cellular localization and regulation of receptors and enzymes of the endocannabinoid system

in intestinal and systemic inflammation. **Histochemistry and Cell Biology**. v. 151, n. 1, p. 5-20, 2019 [a].

GRILL, M.; HÖGENAUER, C.; BLESL, A.; HAYBAECK, J.; GOLOB-SCHWARZL, N.; FERREIRÓS, N.; THOMAS, D.; GURKE, R.; TRÖTZMÜLLER, M.; KÖFELER, H.C.; GALLÉ, B.; SCHICHO, R. Members of the endocannabinoid system are distinctly regulated in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Scientific Reports*. v. 9, n. 1, p.1-13, 2019 [b].

GRUNDMANN, O. e YOON, S.L. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 25, p. 691-699, 2010.

GU, Z.; SINGH, S.; NIYOGI, R.G.; LAMONT, G.J.; WANG, H.; LAMONT, R.J.; SCOTT, D.A. Marijuana-derived cannabinoids trigger a CB2 / PI3K axis of suppression of the innate response to oral pathogens. **Frontiers in Immunology**. v. 10, n. 2288, 2019.

GUGLIANDOLO, A.; POLLASTRO, F.; GRASSI, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. In Vitro Model of Neuroinflammation: Efficacy of Cannabigerol, a Non-Psychoactive Cannabinoid. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 19, n. 7, 2018.

HARVEY, B.S.; NICOTRA, L.L.; VU, M.; SMID, S.D. Cannabinoid CB2 receptor activation attenuates cytokine-evoked mucosal damage in a human colonic explant model without changing epithelial permeability. **Cytokine**. V. 63, n. 2, p. 209-217, 2013.

HANUS, L.; ABU-LAFI, S.; FRIDE, E.; BREUER, A.; VOGEL, Z.; SHALEV, D.E.; KUSTANOVICH, I.; MECHOULAM, R. 2- Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of American**. v. 98, n. 7, p. 3662-3665, 2001.

HASENOEHRL, C.; TASCHLER, U.; STORR, M.; SCHICHO R. The gastrointestinal tract-a central organ of cannabinoid signaling in health and disease, **Neurogastroenterology & Motility**. v. 28, p. 1765-1780, 2016.

HERMANN, H. e LUTZ, B. Coexpression of cannabinoid receptor type 1 with the corticotrophin releasing hormone receptor type-1 in distinct region of mouse adult forebrain. **Neuroscience Letters**. vol. 375, n. 1, p. 13-18, 2005.

HERRINTON, L.J.; LIU, L.; WENG, X.; LEWIS, J.D.; HUTFLESS, S.; ALLISON, J.E. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. **American Journal of Gastroenterology**. v. 106, n.12, p. 2146-2153, 2011.

HOLZER, P.; HASSAN, A.; JAIN, P.; REICHMANN, F.; FARZI, A. Neuroimmune pharmacological approaches. **Current Opinion in Pharmacology**. v. 25, p. 13-22, 2015.

HORVATH, T.L. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 112, n. 3, p. 323-326, 2003.

HOWLETT, A.C.; BARTH, F.; BONNER, T.I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE W.A.; FELDER, C.C.; HERKENHAM, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B.R.; MECHOULAM, R.; PERTWEE, R.G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological Reviews**. v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

HUANG, S.M.; BISOGNO, T.; TREVISANI, M.; AL-HAYANI, A.; DE PETROCELLIS, L.; FEZZA, F.; TOGNETO, M.; PETROS, T.J.; KREY, J.F.; CHU, C.J.; MILLER, J.D.; DAVIES, S.N.; GEPPETTI, P.; WALKER, J.M; DI MARZO, V. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid vr1 receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of American**. v. 99, p. 8400-8405, 2002.

IHENETU, K.; MOLLEMAN, A.; PARSONS, M.E.; WHELAN, C.J. Inhibition of interleukin-8 release in the human colonic epithelial cell line HT-29 by cannabinoids. **European Journal of Pharmacology**. v. 458, n. 1-2, p. 207-215, 2003.

IRVING, P.M.; IQBAL, T.; NWOKOLO, C.; SUBRAMANIAN, S.; BLOOM, S.; PRASAD, N.; HART, A.; MURRAY, C.; LINDSAY, J.O.; TAYLOR, A.; BARRON, R.; WRIGHT, S. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. **Inflammatory Bowel Disease**. v. 24, n. 4, p. 714-724, 2018.

IZZO, A.A.; MASCOLO, N.; PINTO, L.; CAPASSO, R.; CAPASSO, F. The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defaecation and diarrhea in rats. **European Journal of Pharmacology**. v. 384, p. 37-42, 1999.

IZZO, A.A.; FEZZA, F.; CAPASSO, R.; BISOGNO, T.; PINTO, L.; IUVONE, T.; ESPOSITO, G.; MASCOLO, N.; DI MARZO, V.; CAPASSO, F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. **British Journal of Pharmacology**. v. 134, n. 3, p. 563-570, 2001.

IZZO, A.A.; COUTTS, A.A. Cannabinoids and the digestive tract. **Handbook of Experimental Pharmacology**. v. 168, p. 573-598, 2005.

IZZO, A.A.; CAPASSO, R.; AVIELLO, G.; BORRELLI, F.; ROMANO, B.; PISCITELLI, F.; GALLO, L.; CAPASSO, F.; ORLANDO, P.; DI MARZO, V. Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychoactive cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice. **British Journal of Pharmacology**. v. 166, n. 4, p. 1444-1460, 2012.

JAMONTT, J.M.; MOLLEMAN, A.; PERTWEE, R.G.; PARSONS, M.E. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and *in vitro* motility disturbances in rat colitis. **British Journal of Pharmacology**. v. 160, n. 3, p. 712-723, 2010.

JO, Y.H.; CHEN, Y.J.; CHUA, S.C.JR.; TALMAGE, D.A.; ROLE, L.W. Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. **Neuron**. vol.48, n. 6, p. 1055-1066, 2005.

KAPLAN, G.G. e NG, S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**. v. 152, p. 313-321, 2017.

KATONA, I. e FREUND, T.F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annual Review of Neuroscience**. v. 35, p.529-558, 2012.

KE, P.; SHAO, B.Z.; XU, Z.Q.; WEI, W.; HAN, B.Z.; CHEN, X.W.; SU, D.F.; LIU, C. Activation of Cannabinoid Receptor 2 Ameliorates DSS-Induced Colitis through Inhibiting NLRP3 Inflammasome in Macrophages. **PLoS One**. V. 11, n. 9, p. 1-18, 2016.

KIMBALL, E.S.; SCHNEIDER, C.R.; WALLACE, N.H.; HORNBY, P.J. Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology**. v. 291, n. 2, p. 364-371, 2006.

KIMBALL, E.S.; WALLACE, N.H.; SCHNEIDER, C.R.; D'ANDREA, M.R.; HORNBY, P.J. Small intestinal cannabinoid receptor changes following a single colonic insult with oil of mustard in mice. **Frontiers in Pharmacology**. v.1, n. 132, p. 1-8, 2010.

KLEIN, T.W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. **Nature Reviews Immunology**. v. 5, n. 5, p. 400-411, 2005.

KÖGUEL, C.C.; LÓPEZ-PELAYO, H. BALCELLS-OLIVERO, M.M.; COLOM, J.; GUAL, A. Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review. **Adicciones**. v. 30, n. 2, p. 140-151, 2018.

KOLA, B.; FARKAS, I.; CHRIST-CRAIN, M.; WITTMANN, G.; LOLLI, F.; AMIN, F.; HARVEY- WHITE, J.; LIPOSITS, Z.; KUNOS, G.; GROSSMAN, A.B.; FEKETE, C.;

KORBONITS, M. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. **PLoS ONE**. vol. 3, n. 3, p. e1797, 2008.

KOZAK, K.R.; CREWS, B.C.; MORROW, J.D.; WANG, L.H.; MA, Y.H.; WEINANDER, R.; JAKOBSSON, P.J.; MARNETT, L.J. Metabolism of the endocannabinoids, 2- arachidonylglycerol and anandamide, into prostaglandin, thromboxane, and prostacyclin glycerol esters and ethanolamides. **Journal of Biological Chemistry**. v. 277, n. 47, p. 44877-44885, 2002.

KULKARNI-NARLA, A. e BROWN, D. R. Localization of CB1-cannabinoid receptor immunoreactivity in the porcine enteric nervous system. **Cell and Tissue Research**. v. 302, p. 73-80, 2000.

LEE, Y.; JO, J.; CHUNG, H.Y.; POTHOUKAKIS, C.; IM, E. Encocannabinoids in the gastrointestinal tract. **American Journal Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**. v. 311, p. 655-666, 2016.

LEHMANN, C.; KIANIAN, M.; ZHOU, J.; KÜSTER, I.; KUSCHNEREIT, R.; WHYNOT, S.; HUNG, O.; SHUKLA, R.; JOHNSTON, B.; CERNY, V.; PAVLOVIC, D.; SPASSOV, A.; KELLY, M.E. Cannabinoid receptor 2 activation reduces intestinal leukocyte recruitment and systemic inflammatory mediator release in acute experimental sepsis. **Critical Care**. v. 16, n. 2, p. 1-11, 2012.

LEINWAND, K.L.; JONES, A.A.; HUANG, R.H.; JEDLICKA, P.; KAO, D.J.; DE ZOETEN, E.F.; GHOSH, S.; MOADDEL, R.; WEHKAMP, J.; OSTAFF, M.J.; BADER, J.; AHERNE, C.M.; COLLINS, C.B. Cannabinoid Receptor-2 Ameliorates Inflammation in Murine Model of Crohn's Disease. **Journal of Crohns and Colitis**. v. 11, n. 11, p. 1369-1380, 2017.

LI, K.; FICHNA, J.; SCHICHO, R.; SAUR, D.; BASHASHATI, M.; MACKIE, K.; LI, Y.; ZIMMER, A.; GÖKE, B.; SHARKEY, K.A.; STORR, M. A role for O-1602 and G

protein-coupled receptor GPR55 in the control of colonic motility in mice. **Neuropharmacology**. v. 71, p. 255-263, 2013.

LIN, X.H.; YUECE, B.; LI, Y.Y.; FENG, Y.J.; FENG, J.Y.; YU, L.Y.; LI, K.; LI, Y.N.; STORR, M. A novel CB receptor GPR55 and its ligands are involved in regulation of gut movement in rodents. **Neurogastroenterology Motility**. v. 23, n. 9, p. 862-871, 2011.

LIN, S.; LI, Y.; SHEN, L.; ZHANG, R.; YANG, L.; LI, M.; LI, K.; FICHNA, J. The Anti-Inflammatory Effect and Intestinal Barrier Protection of HU210 Differentially Depend on TLR4 Signaling in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis. **Digestive Diseases Sciences**. V. 62, n. 2, p. 372-386, 2017.

LIU, Y.; HONG-BO, F.; JIN, Y.; REN, C.; JIA, X.; WANG, L.; CHEN, Y.; DONG, M.; ZHU, K.; DONG, Z.; YE, B.; ZHONG, Z.; DENG, M.; REN, T.R.; LIU, X. Cannabinoid receptor 2 suppresses inflammatory leukocyte migration by modulating the JNK / c-Jun / Alox5 pathway. **Journal of Biological Chemistry**. v. 288, n. 19, p. 13551-13562, 2013.

MACCARRONE, M.; BAB, I.; BÍRÓ, T.; CABRAL, G.A.; DEY, S.K.; DI MARZO, V.; KONJE, J.C.; KUNOS, G.; MECHOULAM, R.; PACHER, P.; SHARKEY, K.A.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 36, n. 5, p. 277–296, 2015.

MACKIE, K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. **Handbook of Experimental Pharmacology**. v. 168, p. 299-325, 2005.

MARQUÉZ, L.; SUAREZ, J.; IGLESIAS, M.; BERMUDEZ-SILVA, F.J.; RODRIGUEZ DE FONSECA, F.; ANDREU, M. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. **PLoS ONE**. v. 4, e6893, 2009.

MASSA, F.; MARSICANO, G.; HERMANN, H.; CANNICH, A.; MONORY, K.; CRAVATT, B.F.; FERRI, G.; SIBAEV, A.; STORR, M.; LUTZ, B. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 113, n. 8, p. 1202-1209, 2004.

MATHISON, R.; HO, W.; PITTMAN, Q.J.; DAVISON, J.S.; SHARKEY, K.A. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. **British Journal of Pharmacology**. v. 142, n. 8, p. 1247-1254, 2004.

MATSUDA, L.A.; LOLAIT, S.J.; BROWNSTEIN, M.J.; YOUNG, A.C.; BONNER, T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**. v. 346, p. 561-564, 1990.

MECHOULAM, R.; BEN-SHABAT, S.; HANUS, L.; LIGUMSKY, M.; KAMINSKI, N.E.; SCHATZ, A.R.; GOPHER, A.; ALMOG, S.; MARTIN, B.R.; COMPTON, D.R. et al. Identification of an Endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to Cannabinoid Receptors. **Biochemical Pharmacology**. v. 50, n. 1, p. 83-90, 1995.

MIGUEL, J.C.; MAXWELL, A.A.; HSIEH, J.J.; HARNISCH, L.C.; ALAM, D.A.; POLK, D.B.; LIEN, C.; WATSON, A.J.M.; FREY, M.R. Epidermal Growth Factor Suppresses Intestinal Epithelial Cell Shedding Through a MAPK-dependent Pathway **Journal of Cell Science**. v. 130, n. 1, p. 90-96, 2017.

MILLER, L.K. e DEVI, L.A. The Highs and Lows of Cannabinoid Receptor Expression in Disease: Mechanisms and Their Therapeutic Implications. **Pharmacological Reviews**. v.63, n. 3, p. 461-470, 2011.

MOLODECKY, N.A.; SOON, I.S.; RABI, D.M.; GHALI, W.A.; FERRIS, M.; CHERNOFF, G.; BENCHIMOL, E.I.; PANACCIONE, R.; GHOSH, S.; BARKEMA, H.W. e KAPLAN, G.G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**. v. 142, p. 46-54, 2012.

MOODY, J.S.; KOZAK, K.R.; JI, C.J.; MARNETT, L.J. Selective oxygenation of the endocannabinoid 2-arachidonylglycerol by leukocyte-type 12-lipoxygenase. **Biochemistry**. v. 40, p. 861-866, 2001.

MUCCIOLI, G.G. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. **Drug Discovery Today**. v. 15, p. 474-483, 2010.

MUCCIOLI, G.G.; NASLAIN, D.; BÄCKHED, F.; REIGSTAD, C.S.; LAMBERT, D.M.; DELZENNE, N.M.; CANI, P.D. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. **Molecular Systems Biology**. vol. 6, n. 392, p. 1-15, 2010.

MUNRO, S.; THOMAS, K.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**. v. 365, p. 61–65, 1993.

NAFTALI, T.; SCHLEIDER, L.B.; DOTAN, I.; LANSKY, E.P.; BENJAMINOV, F.S.; KONIKOFF, F.M. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 11, n. 10, p. 1276-1280, 2013.

NAFTALI, T.; MECHULAM, R.; MARI, A.; GABAY, G.; STEIN, A.; BRONSHTAIN, M.; LAISH, I.; BENJAMINOV, F.; KONIKOFF, F.M. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. **Digestive Diseases Sciences**. v.62, n. 6, p.1615-1620, 2017.

OSEI-HYIAMAN, D.; DEPETRILLO, M.; HARVEY-WHITE, J.; BANNON, A.W.; CRAVATT, B.F.; KUCHAR, M.J.; MACKIE, K.; PALKOVITS, M.; KUNOS, G. Cocaine- and amphetamine related transcript is involved in the orexigenic effect of anandamide. **Neuroendocrinology**. vol. 81, p. 273–282, 2005.

PACHER, P.; BÁTKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**. v. 58, n. 3, p. 389-462, 2006.

PAGANO, E.; CAPASSO, R.; PISCITELLI, F.; ROMANO, B.; PARISI, O.A.; FINIZIO, S.; LAURITANO, A.; MARZO, V.D.; IZZO, A.A.; BORRELLI, F. An Orally Active *Cannabis* Extract with High Content in Cannabidiol attenuates Chemically-induced Intestinal Inflammation and Hypermotility in the Mouse. **Frontiers in Pharmacology**. v. 7, n. 341, p. 1-12, 2016.

PERTWEE, R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. **International Journal of Obesity**. v. 30, p. 13-18, 2006.

PERTWEE, R.G.; HOWLETT, A.C.; ABOOD, M.E.; ALEXANDER, S.P.; DI MARZO, V.; ELPHICK, M.R.; GREASLEY, P.J.; HANSEN, H.S.; KUNOS, G.; MACKIE, K.; MECHOULAM, R.; ROSS, R.A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). **Pharmacology Reviews**. v. 62, p. 588–631, 2010.

PESCE, M.; D'ALESSANDRO, A.; BORRELI, O.; GIGLI, S.; SEGUOLA, L.; CUOMO, R.; ESPOSITO, G.; SARNELLI, G. Endocannabinoid-related compounds in gastrointestinal diseases. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v. 22, n. 2, p. 706-715, 2018.

PODOLSKY, D.K. The current future understanding of inflammatory bowel disease. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**. v. 16, n. 6, p. 933-943, 2002.

PORTER, A.C.; SAUER, J.M.; KNIERMAN, M.D.; BECKER, G.W.; BERNA, M.J.; BAO, J.; NOMIKOS, G.G.; CARTER, P.; BYMASTER, F.P.; LEESE, A.B.; FELDER, C.C. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 301, n. 3, p.1020-1024, 2002.

RANG, H.P. e cols. *Farmacologia*. 6.ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

RHEE, M.H.; VOGEL, Z.; BARG, J.; BAYEWITCH, M.; LEVY, R.; HANUS, L.; BREUER, A.; MECHOULAM, R. Cannabinol derivatives: binding to cannabinoid

receptors and inhibition of adenylyl cyclase. **Journal of Medicinal Chemistry**. V. 40, n. 20, p. 3228-3233, 1997.

ROCCHI, A.; BENCHIMOL, E.; BERNSTEIN, C.N.; BITTON, A.; FEAGAN, B.; PANACCIONE, R.; GLASGOW, K.W.; FERNANDES, A.; GHOSH, S. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. **Canadian Journal of Gastroenterology**. v. 26, n. 11, p. 811-818, 2012.

ROCK E.M.; STICHT M.A.; LIMEBEER C.L.; PARKER L.A. Cannabinoid Regulation of Acute and Anticipatory Nausea. **Cannabis and Cannabinoid Research**. v. 1, n. 1, p. 113-121, 2016.

ROMANO, B.; BORRELLI, F.; FASOLINO, I.; CAPASSO, R.; PISCITELLI, F.; CASCIO, M.; PERTWEE, R.; COPPOLA, D.; VASSALLO, L.; ORLANDO, P.; DI MARZO, V.; IZZO, A. The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. **British Journal of Pharmacology**. v. 169, n.1, p. 213-229, 2013.

ROUSSEAU, C.; THURU, X.; GELOT, A.; BARNICH, N.; NEUT, C.; DUBUQUOY, L.; DUBUQUOY, C.; MEROUR, E.; GEBOES, K.; CHAMAILLARD, M.; OUWEHAND, A.; LEYER, G.; CARCANO, D.; COLOMBEL, J.F.; ARDID, D.; DESREUMAUX, P. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. **Nature Medicine**. v.13, n. 1, p. 35-37, 2007.

SAKURAI, T.; AMEMIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I.; CHEMELLI, R. M.; TANAKA, H.; WILLIAMS, S. C.; RICHARDSON, J. A.; KOZLOWSKI, G. P.; WILSON, S.; ARCH, J. R.; BUCKINGHAM, R. E.; HAYNES, A. C.; CARR, S. A.; ANNAN, R. S.; MCNULTY, D. E.; LIU, W. S.; TERRETT, J. A.; ELSHOUBAGY, N. A.; BERGSMA, D. J.; YANAGISAWA, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell**. V. 92, n. 4, p. 573-585, 1998.

SALAGA, M.; MOKROWIECKA, A.; ZAKRZEWSKI, P.K.; CYGANKIEWICZ, A.; LEISHMAN, E.; SOBCZAK, M.; ZATORSKI, H.; MAŁECKA-PANAS, E.; KORDEK, R.; STORR, M.; KRAJEWSKA, W.M.; BRADSHAW, H.B.; FICHNA, J. Experimental colitis in mice is attenuated by changes in the levels of endocannabinoid metabolites induced by selective inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH). **Journal of Crohn's and Colitis**. v. 8, n. 9, p. 998-1009, 2014.

SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P.; FEAGAN, B.G.; REINISCH, W.; OLSON, A.; JOHANNS, J.; LU, J.; HORGAN, K.; RACHMILEWITZ, D.; HANAUER, S.B.; LICHTENSTEIN, G.R.; DE VILLIERS, W.J.; PRESENT, D.; SANDS, B.E.; COLOMBEL, J.F. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. **Gastroenterology**. v. 137, n. 4, p. 1250-1260, 2009.

SANSON, M.; BUENO, L. e FIORAMONTI, J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats. **Neurogastroenterology & Motility**. v. 18, n. 10, p. 949-956, 2006.

SARDINHA, J.; KELLY, M.E.; ZHOU, J.; LEHMANN, C. Experimental cannabinoid 2 receptor-mediated immune modulation in sepsis. **Mediators of Inflammation**. 2014.

SASSO, O.; MIGLIORE, M.; HABRANT, D.; ARMIROTTI, A.; ALBANI, C.; SUMMA, M.; MORENO-SANZ, G.; SCARPELLI, R.; PIOMELLI, D. Multitarget fatty acid amide hydrolase/cyclooxygenase blockade suppresses intestinal inflammation and protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent gastrointestinal damage. **The FASEB Journal**. v. 29, n. 6, p. 2616-2627, 2015.

SCHICHO, R.; STORR, M. Targeting the endocannabinoid system for gastrointestinal diseases: future therapeutic strategies. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. v. 3, n. 2, p. 193-207, 2010.

SCHICHO, R.; STORR, M. Topical and systemic cannabidiol improves trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. **Pharmacology**. v. 89, n. 3-4, p. 149-155, 2012.

SHARKEY, K.A.; DARMANI, N.A.; PARKER, L.A. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. **European Journal of Pharmacology**. v. 722, p. 134-46, 2014.

SHARKEY, K.A. e WILEY, J.W. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. **Gastroenterology**. v. 151, n. 2, p. 252-266, 2016.

SIEGEL, C.A.; MARDEN, S.M.; PERSING, S.M.; LARSON, R.J. e SANDS, B.E. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 7, n. 8, p. 874-881, 2009.

SINGH, U.P.; SINGH, N.P.; SINGH, B.; PRICE, R.L.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P.S. Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10(-/-) mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v. 258, n. 2, p. 256-267, 2012.

STICHT, M.A.; LIMEBEER, C.L.; RAFLA, B.R.; PARKER, L.A. Intra-visceral insular cortex 2-arachidonoylglycerol, but not N-arachidonylethanolamide, suppresses acute nausea-induced conditioned gaping in rats. **Neuroscience**. v. 286, p. 338-344, 2015.

STICHT, M.A.; LIMEBEER, C.L.; RAFLA, B.R.; ABDULLAH, R.A.; POKLIS, J.L.; HO, W.; NIPHAKIS, M.J.; CRAVATT, B.F.; SHARKEY, K.A.; LICHTMAN, A.H.; PARKER, L.A. Endocannabinoid regulation of nausea is mediated by 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the rat visceral insular cortex. **Neuropharmacology**. v.102, p. 92-102, 2016.

STINTZING, S.; WISSNIOWSKI, T.T.; LOHWASSER, C.; ALINGER, B.; NEUREITER, D.; OCKER, M. Role of cannabinoid receptors and RAGE in inflammatory bowel disease. **Histology and Histopathology**. V. 26, n. 6, p. 735-745, 2011.

STORR, M.A. e SHARKEY, K.A. The endocannabinoid system and gut-brain signalling. **Current Opinion in Pharmacology**. v. 7, n. 6, p. 575-582, 2007.

STORR, M.A.; KEENAN, C.M.; EMMERDINGER, D.; ZHANG, H.; YÜCE, B.; SIBAEV, A.; MASSA, F.; BUCKLEY, N.E.; LUTZ, B.; GÖKE, B.; BRAND, S.; PATEL, K.D.; SHARKEY, K.A. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB1 and CB2 receptors. **Journal of Molecular Medicine**. v. 86, n. 8, p. 925-936, 2008.

STORR, M.A.; KEENAN, C.M.; ZHANG, H.; PATEL, K.D.; MAKRIYANNIS, A.; SHARKEY, K.A. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. **Inflammatory Bowel Disease**. v. 15, n. 11, p. 1678-1685, 2009.

STORR, M.; EMMERDINGER, D.; DIEGELMANN, J.; PFENNIG, S.; OCHSENKÜHN, T.; GÖKE, B.; LOHSE, P.; BRAND, S. The cannabinoid 1 receptor (CNR1) 1359 G/A polymorphism modulates susceptibility to ulcerative colitis and the phenotype in Crohn's disease. **PLoS One**. V. 5, n.2, p. e9453, 2010.

SUÁREZ, J.; ROMERO-ZERBO, Y.; MÁRQUEZ, L.; RIVERA, P.; IGLESIAS, M.; BERMÚDEZ-SILVA, F.J.; ANDREU, M.; FONSECA, F.R. Ulcerative Colitis Impairs the Acylethanolamide-Based Anti-Inflammatory System Reversal by 5-aminosalicylic Acid and Glucocorticoids. **PLoS One** . v. 7, n. 5, p. e37729, 2012.

SUGIURA, T.; KONDO, S.; SUKAGAWA, A.; NAKANE, S.; SHINODA, A.; ITOH, K.; YAMASHITA, A.; WAKU, K. 2- Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 215, p. 89-97, 1995.

SUGIURA, T.; KODAKA, T.; NAKANE, S.; KISHIMOTO, S.; KONDO, S.; WAKU, K. Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB1 receptor mRNA in human vascular cells: is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? **Biochemical Biophysical Research Communications**. v. 243, p. 838-843, 1998.

TOURTEAU, A.; LELEU-CHAVAIN, N.; BODY-MALAPEL, M.; ANDRZEJAK, V.; BARCZYK, A.; DJOUINA, M.; RIGO, B.; DESREUMAUX, P.; CHAVATTE, P.; MILLET, R. Switching cannabinoid response from CB₂ agonists to FAAH Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 24, n. 5, p. 1322-1326, 2014.

TUTTLE, A.H.; PHILIP, V.M.; CHESLER, E.J.; MOGIL, J.S. Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice. **Nature Methods**. v. 15, n. 12, p. 994-996, 2018.

URANGA, J.A.; VERA, G.; ABALO, R. Cannabinoid pharmacology and therapy in gut disorders. **Biochemical Pharmacology**. v. 157, p. 134-147, 2018.

VAN SICKLE, M.D.; DUNCAN, M.; KINGSLEY, P.J.; MOUIHATE, A.; URBANI, P.; MACKIE, K.; STELLA, N.; MAKRIYANNIS, A.; PIOMELLI, D.; DAVISON, J.S.; MARNETT, L.J.; DI MARZO, V.; PITTMAN, Q.J.; PATEL, K.D.; SHARKEY, K.A. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB₂ receptors. **Science**. v. 310, n. 5746, p. 329-332, 2005.

WHITING, P.F.; WOLFF, R.F.; DESHPANDE, S.; DI NISIO, M.; DUFFY, S.; HERNANDEZ, A.V.; KEURENTJES, J.C.; LANG, S.; MISSO, K.; RYDER, S.; SCHMIDLKOFER, S.; WESTWOOD, M.; KLEIJNEN, J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

WRIGHT, K.L.; ROONEY, N.; FEENEY, M.; TATE, J.; ROBERTSON, D.; WELHAM, M.; WARD, S. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. **Gastroenterology**. v. 129, p. 437-453, 2005.

WRIGHT, K. L.; DUNCAN, M. e SHARKEY, K. A. Cannabinoid CB₂ receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. **British Journal of Pharmacology**. v.153, n. 2, p. 263-270, 2008.

YAMAJI, K.; SARKER, K. P.; KAWAHARA, K.; IINO, S.; YAMAKUCHI, M.; ABEYAMA, K.; HASHIGUCHI, T. E MARUYAMA, I. Anandamide induces apoptosis in human endothelial cells: its regulation system and clinical implications. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v. 89, p. 875-884, 2003.

ZOU, S. e KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International journal of Molecular Sciences**. v. 19, n. 833, p. 1-23, 2018.