



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE - CES**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - UAS**  
**CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**JAÍZIA LIMA DE MEDEIROS**

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DAS PROPRIEDADES  
FARMACOCINÉTICAS E DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE  
COMPONENTES DA *Cannabis sativa* Linnaeus**

**CUITÉ – PB**

**2024**

**JAÍZIA LIMA DE MEDEIROS**

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DAS PROPRIEDADES  
FARMACOCINÉTICAS E DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE  
COMPONENTES DA *Cannabis sativa* Linnaeus**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – *Campus* Cuité, para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis

**CUITÉ-PB**

**2024**

M488a Medeiros, Jaísia Lima de.

Avaliação *in silico* das propriedades farmacocinéticas e do potencial antibacteriano de componentes da *cannabis sativa* Linnaeus. / Jaísia Lima de Medeiros. - Cuité, 2024.  
85 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

"Orientação: Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis".

Referências.

1. Plantas medicinais. 2. Resistência bacteriana. 3. Infecções bacterianas. 4. Metabólitos secundários. 5. *Cannabis sativa* Linnaeus - potencial antibacteriano. 6. *Cannabis sativa* Linnaeus - propriedades farmacocinéticas. 7. Centro de Educação e Saúde. I. Luis, José Alixandre de Sousa. II. Título.

CDU 633.88(043)

JAÍZIA LIMA DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E  
DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE COMPONENTES DA *Cannabis sativa*  
Linnaeus**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), para obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

**Aprovado em 25 de setembro de 2024.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis  
ORIENTADOR – UFCG

---

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas  
EXAMINADOR – UFCG

---

Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira  
EXAMINADOR – UFCG

Aos meus pais Damião Pedro de Medeiros e Marcule Pinheiro Lima de Medeiros e aos meus irmãos Jailson Pedro de Medeiros, Jussara Lima de Medeiros e Geikson Matheus Lima de Medeiros, por todo amor, apoio incondicional e incentivo. A todos dedico esse trabalho com muito amor e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por todas as oportunidades;

Aos meus pais, Damião Pedro de Medeiros e Marcule Pinheiro Lima de Medeiros, por todos os ensinamentos;

Aos meus familiares, em especial meus irmãos Jailson Pedro de Medeiros, Jussara Lima de Medeiros e Geikson Matheus Lima de Medeiros por todo apoio e por compreenderem minha ausência durante todos esses anos;

Aos que compõem o meu quinteto: Ronis de Souza Silva, Gustavo dos Santos Herculino, Edenilton Alves da Silva e José Bruno Dantas da Costa, por estarem comigo nos dias bons e ruins durante todos esses anos, vocês tornaram tudo mais leve, gratidão;

Ao corpo docente da UFCG-CES, em especial ao meu orientador Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis, que contribuíram para meu desenvolvimento profissional e pessoal;

À banca avaliadora, na pessoa do Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas e do Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira, pelas considerações;

Enfim, a todos que acreditaram em mim, essa conquista é nossa.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

**(Marthin Luther King)**

## RESUMO

A resistência bacteriana é um problema mundial de origem multifatorial, e vem indubitavelmente impulsionando inúmeras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Nesse contexto, as plantas medicinais têm sido amplamente estudadas, devido à presença de diversas moléculas biologicamente ativas com potencial terapêutico antimicrobiano, destacando-se a *Cannabis sativa* Linnaeus. Nessa perspectiva, o objetivo do presente estudo foi avaliar *in silico* o potencial antibacteriano e as propriedades farmacocinéticas dos componentes da *Cannabis sativa* Linnaeus. Os aspectos metodológicos dessa pesquisa remetem a um estudo teórico computacional do tipo *in silico*. Para a identificação e quantificação das estruturas das moléculas ativas presentes na *Cannabis sativa* Linnaeus foi utilizada a plataforma *Pubchem Compound* e os alvos moleculares foram obtidos do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB). Além disso, para a avaliação do potencial antibacteriano por meio de *docking* molecular da *Cannabis sativa* Linnaeus foram utilizados os softwares *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio* (DS) *Vizualizer* e a avaliação das propriedades farmacocinéticas foi realizada por meio do software *SwissADME*. Observou-se uma atividade antibacteriana promissora dos compostos canabinóides, como por exemplo, do canabicromeno, do canabidiol, do canabigenol e do canabielsoin, sendo a enzima TtRNA o alvo mais provável para as moléculas no presente estudo. Além disso, todos os compostos canabinóides analisados atenderam às especificações das regras de Lipinski, evidenciando que eles podem ser bons candidatos a fármacos. Adicionalmente, sugere-se a realização de mais estudos para se conhecer de forma mais aprofundada o potencial terapêutico dos compostos canabinóides, em especial a sua ação antibacteriana *in vitro*.

**Palavras-chave:** Infecções bacterianas; resistência bacteriana; plantas medicinais; metabólitos secundários.



## ABSTRACT

The Bacterial resistance is a global problem of multifactorial origins. Because of that, there are undoubtedly several numerous studies aimed at developing new therapeutic agents. With that being said, medicinal plants have been widely studied due to their several antimicrobial biological therapeutic active molecules. One of these medicinal plants is Cannabis sativa Linnaeus. In this perspective, the objective of the study was to evaluate the antibacterial potential and the pharmacokinetic properties of Cannabis sativa Linnaeus' biological compounds in silico. The study used a theoretical computational study in silico as the metodological process. To identify and quantify the structures of the active molecules contained in Cannabis sativa Linnaeus, the Pubchem Compound platform was used, and the molecular targets were obtained from the Protein Data Bank (PDB). Furthermore, the Molegro Virtual Docker and Discovery Studio (DS) Vizualizer software were used to evaluate the antibacterial potential of Cannabis sativa Linnaeus by molecular docking, and the pharmacokinetic properties were evaluated using the SwissADME software. Promising antibacterial activity was observed in cannabinoid compounds, such as cannabichromene, cannabidiol, cannabigenol, and cannabielsoin, with the TtRNA enzyme being the most likely target for the molecules in the present study. Furthermore, all cannabinoid compounds analyzed met the specifications of Lipinski's rules, showing that they may be good drug candidates. Therefore, further studies are suggested to have a deeper understanding of the therapeutic potential of Cannabis sativa Linnaeus' cannabinoid compounds, especially their in vitro antibacterial action.

**Keywords:** Bacterial infections; bacterial resistance; medicinal plants; secondary metabolites.

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å	Ångström
AA	Ácido Araquidônico
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
ANA	Anandamida
2-AG	2-Araquidonilglicerol
Ala	Alanina
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
AEA	N-araquidonoiletanolamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Aspartato
PDBe	Banco de Dados de Proteína na Europa
BMRB	BioMagResBank
CBL	Canabicitrol
CBC	Canabicromeno
CBE	Canabielsoin
CBG	Canabigerol
CBND	Canabinodiol
CBT	Canabitriol
CB1	Receptor Canabinóide Tipo 1
CB2	Receptor Canabinóide Tipo 2
CBD	Canabidiol
CBN	Canabinol
Cis	Cisteína
DAGL	Diacilglicerol Lipase
DG	DNA Girase
DHFR	Diidrofolato Redutase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico

DS	<i>Discovery Studio</i>
eCBs	Endocanabinoides
EMT	Transportador de Membrana Endocanabinóide
ETA	Etanolamina
EUA	Estados Unidos da América
FAAH	Amida Hidrolase de Ácido Graxo
Gln	Glutamina
Gli	Glicina
GRID	<i>Moldock</i>
HIS	Histidina
P. I.Co	Problema, Interesse e Contexto do Estudo
Ile	Isoleucina
Kcal.mol <sup>-1</sup>	Energia de Ligação
Leu	Leucina
LogP	Coeficiente de Partição
LPS	Lipopolissacarídeos
Lis	Lisina
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MVD	<i>Molegro Virtual Docker</i>
NAPE-PLD	Araquidonoil Fosfatidiletanolamina-Fosfolipase D
NAT	N-Acetiltransferase
OMPS	<i>Outer Membrane Proteins</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	Ácido P-Aminobenzoico
PBPs	Proteínas de Ligação à Penicilina
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PHE	Fenilalanina
PIB	Produto Interno Bruto
PL	Projeto de Lei
PDBj	<i>Protein Data Bank Japan</i>

QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>
RCSB PDB	<i>RCSB Protein Data Bank</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
Ro5	Regra dos 5
SEC	Sistema Endocanabinóide
Ser	Serina
SNC	Sistema Nervoso Central
TGS	Transglicosilase
THC	Tetrahydrocannabinol
THR	Treonina
TPD	D-Alanil-D-Alanina Transpeptidase
TPSA	Área da Superfície Polar Topológica
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
tRNA	Tirosil-tRNA Sintetase
Trp	Triptofano
Tir	Tirosina
Val	Valina
wwPDB	<i>Worldwide Protein Data Bank</i>
$\Delta 8$ -THC	$\Delta 8$ - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol
$\Delta 9$ -THC	$\Delta 9$ - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol
16S	16S rRNA-Metiltransferase

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Diferenças morfológicas da planta macho e a planta fêmea da <i>Cannabis sativa</i> ...	34
<b>Figura 2-</b> Estrutura em 2D e em 3D de um canabinóide.....	37
<b>Figura 3-</b> Estrutura básica dos principais canabinóides encontrados na <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus.....	38
<b>Figura 4-</b> Representação esquemática do Sistema Endocanabinóide .....	40
<b>Figura 5-</b> Representação ilustrativa das propriedades ADMET. ....	46
<b>Figura 6-</b> Representação ilustrativa da abordagem QSAR .....	48
<b>Figura 7 -</b> Estrutura em 2D dos metabólitos secundários canabinóides.....	54
<b>Figura 8 -</b> Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JIJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes. ....	60
<b>Figura 9 -</b> Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JIJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	61
<b>Figura 10 -</b> Interações realizadas pelo canabidiol com a enzima diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes. ....	62
<b>Figura 11 -</b> Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes. ....	63
<b>Figura 12 -</b> Interações realizadas pelo composto canabicitrol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	65
<b>Figura 13 -</b> Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	66
<b>Figura 14 -</b> Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF) e os resíduos de aminoácidos correspondentes. ....	67
<b>Figura 15 -</b> Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	68
<b>Figura 16 -</b> Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	69

<b>Figura 17</b> - Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	70
<b>Figura 18</b> - Interações realizadas pelo composto canabielsoin com a enzima transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.....	71
<b>Figura 19</b> - Interações realizadas pelo fármaco controle cloranfenicol com a enzima transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes. ....	72

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b> Taxonomia da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus. ....	34
<b>Quadro 2 -</b> Características gerais e distintivas da <i>Cannabis sativa</i> , <i>Cannabis indica</i> e <i>Cannabis ruderalis</i> .....	36
<b>Quadro 3-</b> Principais metabólicos primários encontrados na <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus.....	53
<b>Quadro 4 -</b> Principais metabólicos secundários encontrados na <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus. .	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Predição dos parâmetros físico-químicos dos compostos canabinóides testados por meio do <i>software</i> SwissADME. ....	56
<b>Tabela 2</b> - Informações sobre as estruturas cristalinas das enzimas e os valores do RMSD para as poses obtidas por <i>redocking</i> .....	58
<b>Tabela 3</b> - <i>MolDock scores</i> (Kcal.mol <sup>-1</sup> ) para as enzimas estudadas.....	59



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	20
<b>2.1 – Objetivo Geral</b> .....	20
<b>2.2 – Objetivos Específicos</b> .....	20
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	21
<b>3.1 – O Surgimento dos Agentes Antibacterianos</b> .....	21
<b>3.2 – Mecanismo de Ação dos Fármacos Antibacterianos</b> .....	22
3.2.1 – Inibidores da Síntese da Parede Celular Bacteriana .....	22
3.2.2 – Inibição da Síntese de Proteínas .....	23
3.2.3 – Desestabilização da Membrana Citoplasmática da Célula Bacteriana .....	24
3.2.4 – Interferência na Síntese de Ácido Nucleicos .....	24
3.2.5 – Inibição da Síntese de Folato.....	25
<b>3.3 – Mecanismos Bacterianos no Desenvolvimento da Resistência aos Antimicrobianos</b> .....	26
3.3.1 – Inativação Enzimática do Antibiótico .....	26
3.3.2 – Extrusão do Antibiótico (Bombas de Efluxo do Agente Antibacteriano) ...	27
3.3.3 – Mudança no Sítio de Ligação do Antibiótico .....	28
3.3.4 – Alterações na Permeabilidade do Antibiótico .....	28
<b>3.4 – O Uso Indiscriminado de Antibióticos e sua Relação com o Surgimento de Bactérias Resistentes</b> .....	29
<b>3.5 - Espécie Vegetal <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus</b> .....	32
3.5.1 – Histórico da Espécie Vegetal <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus .....	32
3.5.2 – Características Botânicas da Espécie Vegetal <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus...	33
3.5.3 – Composição Fitoquímica da Espécie Vegetal <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus...	37
3.5.4 – Sistema Endocabinóide.....	39
3.5.5 – Leis que Autorizam o Uso de Forma Medicinal da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus no Brasil .....	41
3.5.6 – Estudos que Evidenciam o Potencial Antibacteriano da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus .....	43
<b>3.6 – Estudos <i>In silico</i> como Estratégia para o Desenvolvimento/Descoberta de Novas Moléculas Bioativas</b> .....	44
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	49
<b>4.1 – Identificação da Composição Fitoquímica da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus</b> ....	49
<b>4.2 – Avaliação das Propriedades Farmacocinéticas da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus</b> .....	50

<b>4.3 – Escolha dos Alvos Moleculares .....</b>	<b>51</b>
<b>4.4 – Avaliação do Potencial Antibacteriano Utilizando <i>Docking</i> Molecular da <i>Cannabis sativa</i> Linnaeus.....</b>	<b>51</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana é hoje um problema mundial de origem multifatorial que envolve questões terapêuticas, epidemiológicas, de pesquisa e de saúde pública. Nessa conjuntura, os mecanismos de ação antimicrobianos são estudados e aprimorados há diversas décadas, porém a capacidade dos microrganismos de inativá-los ou burlá-los, torna a busca por resultados satisfatórios cada vez mais difícil, uma vez que, além da resistência natural, as bactérias possuem a capacidade de sofrer mutações para se autopreservarem e transmitir a adaptação para gerações seguintes (Scherer; Botoni; Costa-Val, 2017).

Tal processo de resistência dificulta a eliminação do microrganismo invasor, exige a utilização de doses cada vez mais elevadas de antibióticos ou a utilização de antibióticos cada vez mais agressivos à saúde humana e por fim aumenta as chances de óbito pela infecção ser resistente (Soares, 2022).

Nesse cenário, a relação entre o uso indiscriminado dos antimicrobianos e o aumento das resistências bacterianas foi sistematicamente confirmada com o lançamento das diversas classes farmacológicas de antimicrobianos, onde as taxas de resistências são maiores em fármacos de maior consumo. Por exemplo, na Dinamarca observou-se um aumento no consumo de ciprofloxacino de 0,13 doses diárias para uma população de 1000 habitantes em 2002, para 0,33 doses diárias para a mesma população em 2005, conseqüentemente, observou-se durante o mesmo período uma elevação de 200% na incidência de resistência de *Escherichia coli* ao ciprofloxacino. Este fenômeno foi agravado em virtude de que até 50% das prescrições de antimicrobianos foram desnecessárias (Franco *et al.*, 2015).

Além disso, segundo dados disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2014, a resistência aos antimicrobianos deixou de ser uma ameaça e se transformou em realidade, no qual destacou, em seu primeiro relatório em escala mundial sobre as resistências aos antimicrobianos, que a resistência aos antimicrobianos não é mais uma previsão e sim uma realidade em cada região do mundo, no qual afeta a todos, independentemente da idade ou país de origem (OMS, 2014).

Desse modo, observa-se um esgotamento dos fármacos comercializados, visto a redução na produção de novas formulações (Soares, 2022). Diante do exposto, verifica-se que novos antibióticos precisam estar constantemente sendo estudados e

desenvolvidos, além da busca por novas alternativas de tratamento, pois a capacidade adaptativa bacteriana é inesgotável (Scherer; Botoni; Costa-Val, 2017).

Devido a esta problemática é indispensável o desenvolvimento de medidas para diminuir os impactos gerados e procurar e/ou descobrir novos potenciais agentes antibacterianos, sendo as plantas uma fonte importante de substâncias biologicamente ativas, auxiliando no processo de descoberta e síntese de inúmeros novos fármacos (Ponce; Dias; Scaliante, 2022).

Nesse contexto, a planta medicinal *Cannabis sativa* vem sendo bastante estudada em virtude das suas diversas propriedades terapêuticas, na qual se destaca o seu potencial efeito antibacteriano, sendo, portanto, necessário a realização de estudos que comprovem o potencial agente antimicrobiano dessa planta, bem como estudos que avaliem as suas propriedades farmacocinéticas (Cavalcante *et al.*, 2021).

Assim, os estudos *in silico* demonstram ser uma excelente alternativa para analisar tais características, tendo em vista que por meio deles é possível verificar a predição de moléculas biologicamente ativas com potencial antibacteriano, nas quais podem ter grande probabilidade de serem candidatas a fármacos nas fases de desenvolvimento clínico. Além de possibilitar a avaliação das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade dessas substâncias no organismo humano (Tavares; Alves; Borges, 2020).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 – Objetivo Geral

Avaliar de forma *in silico* as propriedades farmacocinéticas e o potencial antibacteriano de alguns componentes da *Cannabis sativa* Linnaeus.

### 2.2 – Objetivos Específicos

- Selecionar as estruturas químicas dos principais canabinoides terpenofenólicos da planta medicinal *Cannabis sativa* Linnaeus;
- Determinar os alvos moleculares que serão analisados utilizando o banco de dados *Protein Data Bank* (PDB);
- Realizar estudos de *docking* molecular utilizando moléculas alvos das linhagens celulares estudadas por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio* (DS) *Vizualizer*;
- Realizar predição das moléculas mais promissoras frente às cepas em estudo a fim de guiar as que poderão ser efetivamente utilizadas para a realização de estudos *in vitro* com a finalidade de testar a atividade antibacteriana da *Cannabis sativa* Linnaeus;
- Obter descritores que representam as principais propriedades farmacocinéticas dos compostos canabinoides, como reflexo de suas estruturas moleculares através do *software* SwissADME.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 – O Surgimento dos Agentes Antibacterianos

A descoberta do antibiótico Penicilina por Alexander Fleming (1881-1955), em 1928, ocorreu quando o médico inglês voltou da primeira guerra mundial com o sonho de pesquisar uma forma de reduzir o sofrimento dos soldados que tinham suas feridas infectadas, impondo dor e por tantas vezes um processo ainda mais acelerado em direção à morte (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, 2009). No Hospital St. Mary's, em Londres, ele se dedicou a estudar a bactéria *Staphylococcus aureus*, responsável pelos abscessos em feridas abertas provocadas por armas de fogo. Estudou tão intensamente que, um dia, exausto, resolveu se dar de presente alguns dias de férias. Saiu, deixando os recipientes de vidro do laboratório, com as culturas das bactérias, sem supervisão. Esse desleixo fez com que, ao retornar, encontrasse um dos vidros sem tampa e com a cultura exposta e contaminada por esporos do fungo *Penicillium notatum*, a Penicilina, que cresceu dentro da placa impediu o crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus*, pois a umidade e o calor daquela época, contribuíram para o crescimento desse bolor (fungo), mas dificultou a reprodutibilidade do experimento, o que acabou por atrasar quase 10 anos o desenvolvimento da Penicilina (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, 2009; Aminov, 2010).

Assim, devido à falta de incentivo, a impossibilidade de reproduzir o experimento de maneira considerável e a incapacidade de produzir quantidades maiores de Penicilina estável, foi que pesquisadores como Fleming não conseguiram expandir os estudos para o uso da Penicilina. Anos mais tarde, a Penicilina passou a ser estudada novamente, mas com a finalidade quimioterápica sistêmica, por um patologista australiano, Howard Florey (1898-1968), em parceria com o bioquímico alemão Ernst Chain (1906-1979), porém eles não poderiam usá-la em seres humanos (Martins *et al.*, 2015).

O tempo passou, e Florey e Chain concluíram com sucesso seus estudos, e logo descobriram que a Penicilina era uma substância química, que se estabilizava ao ser desidratada, e não era uma enzima como Fleming pensava, podendo assim ser transformada em medicamento e com isso puderam salvar milhares de vidas ao longo desses anos. Essa descoberta trouxe um grande avanço para a prevenção e tratamento de doenças no mundo, no qual a sua utilização tem trazido muitas vantagens, quando

utilizada corretamente, proporcionando grandes benefícios a humanidade (Martins *et al.*, 2015).

Nessa conjuntura, o descobrimento da Penicilina foi considerado um dos acontecimentos mais marcantes da história do cuidado à saúde. Essa classe de medicamento antimicrobiano está entre os mais prescritos no mundo, com aplicabilidade, ainda hoje, em distintas enfermidades e complicações infecciosas (Batista *et al.*, 2023).

Dessa forma, os agentes antibacterianos são substâncias naturais (antibióticos), semissintéticas (quimioterápicos) ou sintéticas (quimioterápicos) com a propriedade de suprimir o crescimento dos patógenos ou destruí-los, melhorando o prognóstico das doenças infecciosas, que são combatidas com a utilização desses fármacos (Vieira; Vieira, 2017).

Nesse contexto, entender o mecanismo de ação dos fármacos antimicrobianos e compreender os mecanismos de resistência é essencial para o desenvolvimento de meios para potencializar a eficácia dos medicamentos e mimetizar o desenvolvimento da resistência bacteriana (Nogueira *et al.*, 2016).

### **3.2 – Mecanismo de Ação dos Fármacos Antibacterianos**

Os fármacos antibacterianos podem ser classificados como bactericidas ou bacteriostáticos. Enquanto os fármacos bactericidas atuam, eliminando o microrganismo diretamente, os bacteriostáticos inibem o crescimento e a multiplicação bacteriana, possibilitando que as defesas imunológicas do hospedeiro eliminem os patógenos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2011).

Os antibióticos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas, podem ser classificados, também, de acordo com o seu principal mecanismo de ação, nos quais existem cinco principais modos de atuação para esses medicamentos: 1) inibição da síntese da parede celular; 2) inibição da síntese de proteínas; 3) desestabilização da membrana da célula bacteriana; 4) interferência na síntese de ácido nucleico e 5) inibição da síntese de folato (Nogueira *et al.*, 2016).

#### **3.2.1 – Inibidores da Síntese da Parede Celular Bacteriana**

A parede celular das bactérias é constituída por uma rede de macromoléculas denominada de peptidoglicano fixadas por uma enzima denominada de Proteínas de

Ligação à Penicilina (PBPs). Os antimicrobianos inibidores da síntese da parede celular previnem a produção de peptídeoglicanos intactos, promovendo o enfraquecimento da parede celular, causando lise da célula bacteriana, são exemplos dessa classe de medicamentos os beta-lactâmicos, a bacitracina e os glicopeptídeos (Franco *et al.*, 2015).

Os beta-lactâmicos inibem a ação de transpeptidação e impedem o aumento do peptídeoglicano, impedindo a atividade de diversas enzimas que ajudam na síntese da parede celular bacteriana. Além disso, os beta-lactâmicos são a classe mais prescrita atualmente, por causa de sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade, englobando as Penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e os monobactâmicos. As Penicilinas e as cefalosporinas inibem as principais enzimas para a formação do peptídeoglicano. Os carbapenêmicos possuem um espectro mais amplo, enquanto os monobactâmicos, tem atividade apenas em bactérias gram negativas (Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

A bacitracina, por sua vez, atua bloqueando a passagem do pirofosfato-bactoprenol a fosfoctoprenol, em bactérias gram positivas e os glicopeptídeos, impede a síntese da parede celular em bactérias sensíveis por meio de uma ligação à extremidade D-alanil-D-alanina de unidade precursora da parede celular, impedindo o alongamento do peptídeoglicano (Baptista, 2013).

### 3.2.2 – Inibição da Síntese de Proteínas

Os inibidores da síntese proteica exercem efeito atuando sobre os ribossomos bacterianos. O ribossomo bacteriano consiste de duas subunidades 30S e 50S, ao passo que os ribossomos dos mamíferos são formados pelas subunidades 40S e 60S. Essa diferença confere a base para a seletividade destes fármacos na inibição da síntese proteica, tendo em vista que impede assim a síntese de enzimas necessárias ao metabolismo e impedindo, também, o crescimento bacteriano (Costa; Silva Júnior, 2016; Nogueira *et al.*, 2016).

Contudo, os ribossomos das mitocôndrias dos eucariotos se assemelham estruturalmente aos das células bacterianas, e, portanto, o uso destes antimicrobianos em concentrações elevadas, pode interferir na síntese proteica mitocondrial do hospedeiro. Essa classe de fármacos tem como representantes os aminoglicosídeos, as tetraciclínas, o Cloranfenicol, os macrolídeos, as lincosamidas e os oxazolidinonas, nos quais podem atuar inibindo ou modificando o processo de síntese de proteínas, se ligando a uma das duas subunidades formadoras do ribossomo, impedindo assim a síntese de enzimas



necessárias ao metabolismo e impedindo, também, o crescimento bacteriano (Costa; Silva Júnior, 2016; Nogueira *et al*, 2016).

### 3.2.3 – Desestabilização da Membrana Citoplasmática da Célula Bacteriana

Entre os principais fármacos que atuam desestabilizando a membrana citoplasmática são as polimixinas, nas quais constituem o grupo de antibióticos que são utilizados na prática clínica nas formas de polimixina B produzida pelo *Bacillus polymyxa* e pelo *Bacillus colistinus*, também, conhecida como colistina (Brunton; Chabner; Knollmann, 2011).

Sendo assim, as polimixinas são moléculas anfipáticas tensoativas, constituídas por uma cadeia lateral de ácidos graxos, ligada a um anel peptídeo policatiônico, composta de oito a dez aminoácidos que interagem com os lipopolissacarídeos (LPS) da membrana da célula bacteriana. Os antimicrobianos, dessa classe, agem sobre estas membranas removendo moléculas de cálcio e magnésio que estabilizam a membrana. Deste modo, essa desestabilização, provocada pelas polimixinas, promove o aumento da permeabilidade e liberação dos componentes celulares, levando a morte celular bacteriana (Mendes; Burdmann, 2009; Girardello; Gales, 2012; Kaye *et al.*, 2016).

### 3.2.4 – Interferência na Síntese de Ácido Nucleicos

Para entendermos como ocorre o mecanismo de ação dos antibióticos que atuam inibindo a síntese de ácidos nucleicos, é importante conhecer as enzimas nas quais são importantes no processo de replicação do DNA bacteriano, dessa forma, para que essa replicação aconteça, os filamentos individuais do DNA de dupla-hélice devem ser separados de modo a permitir que a atuação da DNA-polimerase ocorra. A partir da atuação da DNA-helicase, que separa os filamentos individuais da dupla fita de DNA, ocorre a formação de superespirais positivas no DNA em frente à forquilha de replicação e que, se não interrompida, impede a continuidade do processo. Para resolver esse problema da super-esprialização, a enzima DNA-girase realiza a introdução de superespirais negativas no DNA bacteriano possibilitando a continuidade da replicação (Tortora; Funke; Case, 2015).

Outra enzima essencial ao processo de replicação do DNA bacteriano é a enzima topoisomerase IV, cuja principal função consiste na separação das moléculas-filhas de

DNA interligadas, produtos da finalização de uma etapa do processo de replicação do DNA, a fim de permitir sua segregação em células-filhas (Tortora; Funke; Case, 2015).

Nesse contexto, a classe de fármacos que interferem na síntese dos ácidos nucleicos ao inibirem a enzimas DNA-girase e a topoisomerase IV bacterianas são as fluoroquinolonas e a rifampicina, as fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina, atuam nas enzimas DNA girasse e topoisomerase IV bacteriana, impedindo a superespiral do DNA, de forma que interrompe o crescimento da bactéria, e inibem também a topoisomerase, apenas em concentrações muito elevadas, a rifampicina, são inibidoras da RNA-polimerase, que se liga às cadeias peptídicas de forma não-covalente e atrapalha o início do processo de transcrição do DNA (Baptista, 2013).

### 3.2.5 – Inibição da Síntese de Folato

Os folatos necessitam ser sintetizado por várias espécies de bactérias, uma vez que são impermeáveis a estes compostos, e, portanto, não conseguem captá-los do meio externo. Além disso, os derivados dos folatos desempenham a função de cofatores essenciais às enzimas, que atuam na síntese de purinas, pirimidinas, aminoácidos e timidinas, devido a importância dos folatos para as bactérias tornou-se necessário antimicrobianos que atuem inibindo a síntese de folatos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2011).

Nesse contexto, as sulfonamidas constituem a classe de antimicrobianos que atuam inibindo a síntese de folato, nos quais estes fármacos impedem a síntese de ácido di-hidrofólico, um pré-folato formado a partir do ácido p-aminobenzoico (PABA) e precursores pteridina. Assim, as sulfonamidas atuam como análogos do PABA, competindo com este substrato pela enzima di-hidropteroatosintetase e, desse modo, atuam como bacteriostáticos. Ademais, a trimetoprima é um antimicrobiano que atua como inibidor da di-hidrofolato redutase bacteriana, enzima que catalisa a conversão do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico, atuando também como um fármaco bacteriostático (Nogueira *et al*, 2016).

### 3.3 – Mecanismos Bacterianos no Desenvolvimento da Resistência aos Antimicrobianos

A resistência bacteriana refere-se a aqueles microrganismos, cujo crescimento e multiplicação não se afeta pelas concentrações do antimicrobiano correspondente, no sangue ou tecido, ou ainda aqueles que possuem mecanismos de resistência específicos para o agente estudado ao qual não havia uma resposta clínica adequada quando usado como tratamento, pode ser transferida por diversas formas, podendo manter microrganismos de uma mesma população ou diferentes populações (Vieira; Vieira, 2017).

Nessa conjuntura, os mecanismos de resistência podem se apresentar de maneira intrínseca, quando as bactérias já possuem, em sua constituição, informações para apresentar o mecanismo responsável pela ineficácia do antimicrobiano, como também de maneira adquirida, onde o microrganismo recebe de outra célula, da mesma espécie ou não, informações que podem causar esta resistência. Esta informação recebida pode ser, por exemplo, um fragmento de material genético, que futuramente expressará uma enzima que degrade a molécula do fármaco utilizado contra a bactéria em questão (Abrantes; Nogueira, 2021).

Desse modo, existem diversos mecanismos que conferem às bactérias resistência aos antimicrobianos, como: a) enzimas que destroem ou modificam a estrutura química do agente antibacteriano, antes que possa ter efeito; b) bombas de efluxo, levando a extrusão do agente antibacteriano; c) alteração na estrutura das paredes ou membranas celulares bacterianas, modificando o local de ligação do agente antimicrobiano e d) mutações que limitam o acesso de agentes antimicrobianos ao local alvo (Nogueira *et al*, 2016).

#### 3.3.1 – Inativação Enzimática do Antibiótico

A resistência bacteriana aos antibióticos, decorrente da produção de enzimas, foi um dos primeiros mecanismos de resistência a serem descritos na literatura. As enzimas, que atuam inibindo a ação das drogas antibacterianas, podem ser divididas em duas classes: as que degradam os antibióticos, como as  $\beta$ -lactamases e as que modificam a estrutura química de modo que comprometa a sua ação (Faria; Godoi; Romano, 2021).

A destruição ou inativação dos fármacos pela produção de  $\beta$ -lactamases é o mecanismo de resistência mais importante e comum. As  $\beta$ -lactamases, enzima produzida

pelas bactérias, catalisam a hidrólise da ligação amida do anel  $\beta$ -lactâmico, impossibilitando a sua ação por destruir o local que os antimicrobianos ligam-se às Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLPs). As  $\beta$ -lactamases são secretadas para o meio extracelular nas bactérias gram-positivas, sendo menos eficazes em comparação as gram-negativas que secretam a enzima  $\beta$ -lactamase estrategicamente no espaço periplasmático, consequentemente alcançam maiores concentrações agindo de modo mais eficaz sobre os antimicrobianos localizados neste espaço (Franco *et al.*, 2015).

Dentre todas as  $\beta$ -lactamases, as carbapenemases representam a família mais versátil, com uma amplitude de espectro inigualável, sendo capazes de hidrolisar Penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos (Cornaglia; Giamarellou; Rossolini, 2011; Nogueira *et al.*, 2016).

As enzimas que inativam os antibióticos, modificando a estrutura química, atuam adicionando grupos químicos em locais vulneráveis da molécula do fármaco. Os aminoglicosídeos são fármacos particularmente susceptíveis as modificações enzimáticas, por serem formados de grandes moléculas com diversos grupos hidroxilas e amida expostos. Estes grupos, através da ação enzimática, podem sofrer processos de fosforilação, acetilação ou adenilação, inativando, assim, a ação do antimicrobiano (Nogueira *et al.*, 2016).

### 3.3.2 – Extrusão do Antibiótico (Bombas de Efluxo do Agente Antibacteriano)

As bombas de efluxo são proteínas de membrana, cuja ação consiste em transportar o antibiótico para o meio extracelular com o intuito de preservar as concentrações intracelulares em níveis baixos, fazendo assim com que o fármaco não alcance a concentração ideal para a destruição do microrganismo (Costa; Silva Junior, 2017).

Dessa forma, as bombas de efluxo estão presentes em quase todas as espécies bacterianas e são identificadas em bactérias Gram-negativas e em Gram-positivas, entretanto, a resistência gerada por efluxo em bactérias Gram-negativas é um problema mais complexo. Isto ocorre devido à existência de uma membrana externa que dificulta a entrada na célula do antimicrobiano (Faria; Godoi; Romano, 2021).

Existem diversos genes que controlam a transcrição das bombas de efluxo. Estes podem ser reguladores locais, os quais são codificados juntamente com as bombas de efluxo ou por reguladores globais, que estão associados a outras funções biológicas dentro

da célula bacteriana. Estas máquinas moleculares de extrusão são notáveis em suas funções e entender os mecanismos que regulam a sua expressão é especialmente importante para o desenvolvimento de moléculas inibitórias, que possam impedir o efluxo dos antimicrobianos (Blair, 2015; Nikaido; Pagès, 2021).

### 3.3.3 – Mudança no Sítio de Ligação do Antibiótico

Os antimicrobianos, em sua maioria, possuem alta afinidade e especificidade aos seus sítios de ligação na célula bacteriana, fato essencial para atingir o efeito desejado. Alterações na estrutura alvo do antimicrobianos afetam a eficácia do fármaco, mas, ainda, permitem que essa estrutura, mesmo modificada, continue atuando em suas funções. Pequenas mutações pontuais nos genes, que modificam a estrutura alvo, podem ser suficientes para gerar resistência ao antimicrobiano (Blair, 2015; Wright, 2011).

Além disso, a incorporação de DNA de outras bactérias, por transformação, resulta na formação de genes “mosaicos”, cuja expressão da estrutura pode estar alterada, mas sem afetar sua função. Entretanto, genes mosaicos podem alterar a estrutura alvo o suficiente para que ocorra resistência ao antimicrobiano (Wright, 2011; Nogueira *et al*, 2016).

### 3.3.4 – Alterações na Permeabilidade do Antibiótico

A permeabilidade do fármaco sobre a membrana bacteriana é essencial para que este possa exercer o efeito desejado. Alterações, nesta permeabilidade, constituem um dos mecanismos nos quais as bactérias possam resistir à entrada de substâncias tóxicas para o meio intracelular. As bactérias Gram-negativas são naturalmente menos permeáveis a muitos antimicrobianos, devido à presença de uma membrana interna e outra externa, e, alterações, nestas regiões, podem limitar, de modo mais intenso, a entrada do antibiótico (Nogueira *et al*, 2016).

Para atingir o alvo e agir no meio intracelular (periplasma ou citoplasma), os antibióticos devem ultrapassar a membrana externa ou toda a parede celular. Os antibióticos hidrofílicos (geralmente moléculas pequenas) devem atravessar a membrana externa por difusão passiva através de proteínas de membrana externa denominadas porinas ou OMPS (do inglês *Outer membrane proteins*), na qual atuam, exercendo papéis

importantes no transporte, nutrição e secreção de substâncias tóxicas, atividades que são essenciais para sobrevivência da célula bacteriana (Han *et al.*, 2016).

A redução da permeabilidade da membrana externa pode ocorrer por alterações na estrutura das porinas ou mesmo pela perda da porina, respectivamente, resultando em permeabilidade mais seletiva ou até mesmo impermeabilidade aos fármacos. Este mecanismo pode afetar principalmente a entrada de antibióticos beta-lactâmicos e de fluoroquinolonas (Andrade; Darini, 2016).

Diante desse contexto, os antimicrobianos são a segunda classe de medicamentos mais utilizada em hospitais. Geralmente, encontram-se na lista de insumos terapêuticos hospitalares de alto custo, responsáveis por 20% a 50% das despesas farmacoterapêuticas institucionais. Além de serem prescritos em larga escala em nível ambulatorial, acarretando impactos significativos na microbiota do indivíduo, da população e dos ambientes de saúde, também, são os medicamentos mais prescritos para crianças nos hospitais e na comunidade, com uma elevada proporção de uso potencialmente desnecessário ou inadequado (Anvisa, 2023).

No âmbito hospitalar, uma das principais consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos é a resistência bacteriana, no qual a terapia com antibióticos é rotineira, contribuindo para a propagação de cepas multirresistentes. Além de afetar o paciente que o utiliza, atinge também a microbiota ambiental do hospital, contribuindo com o aumento da morbidade, mortalidade, prolongamento no tempo de internação e provocando a elevação nos custos do tratamento (Carneiro *et al.*, 2011).

### **3.4 – O Uso Indiscriminado de Antibióticos e sua Relação com o Surgimento de Bactérias Resistentes**

A descoberta dos antimicrobianos na década de 30 e a sua posterior utilização em larga escala no combate às doenças infecciosas geraram no início uma euforia na comunidade científica, que acreditava ter encontrado a solução contra as infecções bacterianas. No entanto, desde o início o uso de antimicrobianos foi feito sem critérios precisos, havendo já na década de 50, trabalhos comprovando o uso indiscriminado desses medicamentos. A utilização inadequada dos medicamentos pode gerar sérias consequências como: efeito terapêutico insuficiente, reações adversas, farmacodependência, redução da qualidade de vida dos pacientes e familiares, o aumento

da morbidade e da mortalidade, além do aumento da resistência bacteriana e, conseqüentemente, dos custos da atenção à saúde (Souza; Baroni; Roese, 2017).

Dessa forma, o uso de antibióticos de forma errônea está se tornando cada vez mais presente no mundo, nos quais pode acontecer devido ao uso próprio sem prescrição de um profissional de saúde, por indicação de algum familiar, por sobras de medicamentos de tratamento anteriores ou por reaproveitamento de prescrições antigas e até mesmo por erro de prescrição médica ou odontológica. Tais situações propiciam várias complicações, dentre elas a principal seria a resistência aos antibióticos (Rehman *et al.*, 2021).

Nessa conjuntura, os erros de prescrição de antimicrobianos podem ser classificados em quatro níveis. Sendo assim, considera-se, no primeiro nível, a prescrição de antimicrobianos não efetivos ou não indicados para a infecção em questão. Em uma segunda categoria, enquadram-se os erros de seleção do antimicrobiano, privilegiando os de segunda eleição. O terceiro nível refere-se aos erros de duração de tratamento. E os relacionados à dosagem, ao intervalo entre doses e à via de administração do medicamento são considerados no quarto nível (Lima, 2018).

Frente a essa situação, nas últimas décadas e no início do século XXI, houve o aumento na preocupação com as bactérias resistentes aos antibióticos. Para isso, cientistas de todo mundo alertam sobre a gravidade da resistência a esses medicamentos, bem como o aumento no número de bactérias resistentes, sendo esses responsáveis por ocasionar infecções de diversos tipos, a qual pode ser hospitalar ou comunitária, sendo considerado, atualmente, um problema de saúde quando se trata de controle de doenças infecciosas (Malcher *et al.*, 2022).

No âmbito hospitalar, cerca de 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com antimicrobianos, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas, e seu emprego inadequado tem proporcionado o surgimento cada vez maior de microrganismos resistentes. Em trabalhos publicados sobre o uso de antimicrobianos nos Estados Unidos, foi constatado que mais da metade desse uso é inadequado. O seu uso excessivo em hospitais contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana, aumentando os custos hospitalares e os riscos de reações adversas a medicamentos (Rodrigues; Bertoldi, 2010).

Nessa perspectiva, a resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis causa cerca de 700 mil mortes por ano, de acordo com dados obtidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no entanto, estima-se que esse número aumente consideravelmente,

atingindo 10 milhões de mortes por ano até 2050, o que o torna um grande problema de saúde pública. Além disso, essa resistência terá implicações econômicas porque estudos mostram que o mundo pode perder entre 60 e 100 trilhões de dólares em produção econômica, o que representa uma diminuição de 2,0% a 3,5% do Produto Interno Bruto (PIB) global esperado para 2050 (Oliveira *et al.*, 2020).

Devido a esta problemática é indispensável o desenvolvimento de medidas para diminuir os impactos gerados e procurar novos recursos de tratamento, incluindo a descoberta de novos potenciais agentes antibacterianos, sendo as plantas medicinais uma fonte importante de substâncias biologicamente ativas, auxiliando no processo de descoberta e síntese de inúmeros novos fármacos (Ponce; Dias; Scaliante, 2022).

Sendo assim, as plantas medicinais são espécies vegetais com vários tipos de princípios ativos, que podem agir nos organismos humanos e animais, para combater muitas doenças, eliminando os agentes causadores como parasitas, fungos e bactérias, além de proporcionar uma forte ação preventiva diminuindo os custos com saúde básica (Santos *et al.*, 2018). Além disso, as propriedades terapêuticas das plantas são derivados dos constituintes químicos ativos presentes em suas diferentes partes, conhecidos como metabólitos secundários (Oliveira; Barros; Lima, 2022).

Desse modo, as propriedades antimicrobianas de substâncias que as plantas contêm, como produtos de seu metabolismo secundário, fizeram com que vários grupos de pesquisadores estudassem a atividade terapêutica de plantas medicinais originárias de diversas regiões do mundo, orientados pelo uso popular das espécies nativas. Por outro lado, os microrganismos que causam prejuízos à saúde humana estão se mostrando resistentes à maioria dos antimicrobianos conhecidos, o que incentiva ainda mais a procura por antibióticos de origem natural, visto que o efeito sinérgico da associação de antibiótico com extratos de plantas contra bactérias resistentes pode levar a novas opções no tratamento de doenças infecciosas, quando o antimicrobiano convencional não for mais eficaz por si só, durante o tratamento terapêutico (Marmitt *et al.*, 2015).

Atualmente, a prática de utilizar plantas medicinais e fitoterápicos com o objetivo de prevenir, atenuar ou tratar um estado patológico é um procedimento mundialmente disseminado, sendo encorajado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente em países em desenvolvimento (Mattos *et al.*, 2018).

Desde a antiguidade, as plantas eram utilizadas para a inibição ou para o tratamento das enfermidades. Ao longo do tempo, essa cultura foi sendo aprimorada e os vegetais cada vez mais estudados para a descoberta do porquê desses vegetais possuem



tais atividades. Sabe-se que as propriedades farmacológicas atribuídas às plantas são devido à presença de diversos compostos bioativos (Azevedo, 2015).

No Brasil, o uso das plantas com finalidade terapêutica vem crescendo ao longo dos anos e os efeitos dos seus extratos sobre as bactérias têm sido estudados por um grande número de pesquisadores em diferentes partes do mundo (Marmitt *et al.*, 2015).

Assim, nesse cenário de combate à resistência bacteriana aos antibióticos, muitas substâncias têm sido investigadas quanto a sua potencial atividade antibacteriana, incluindo substâncias provenientes de produtos naturais, se destacando a *Cannabis sativa* Linnaeus, a qual apresenta grande diversidade de substâncias bioativas de potencial medicinal (Abichabki, 2022).

### **3.5 - Espécie Vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus**

#### **3.5.1 – Histórico da Espécie Vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus**

A *Cannabis sativa* Linnaeus, conhecida popularmente como cânhamo da Índia e maconha, é uma planta que vem há séculos sendo utilizada pela humanidade para fins econômicos, religiosos, recreativos e terapêuticos (Sá *et al.*, 2019). Dentre as formas de utilização estão: confecção de material têxtil e cordas, por apresentar fibras muito resistentes; fabricação de tintas, através de seu óleo; sementes utilizadas como ração para criação de animais; uso religioso, principalmente no que se refere às tradições budistas e terapêutico, auxiliando no tratamento de algumas doenças (Carneiro, 2018).

Nesse contexto, os primeiros registros históricos do uso de *Cannabis* como fonte de fibras e grãos datam de cerca de 12000 anos atrás, na Ásia Central. Posteriormente, os chineses descobriram e desenvolveram inúmeras formas de uso da planta, na fabricação de cordas, artefatos de decoração, produção de papéis bem como na alimentação e uso recreacional (Pain, 2015; Pierro Neto; Pierro; Fernandes, 2023).

O primeiro uso reportado dessa planta como medicamento, atribuído ao imperador chinês Shen Nung, ocorreu em torno de 2700 a.C. Os seus ensinamentos foram transmitidos de boca em boca até serem registrados por escrito no primeiro livro de agricultura e plantas medicinais do mundo, Shen Nung Pen-Ts'ao Ching (Zuardi *et al.*, 2011; Pain, 2015).

Por volta de 500 d.C. a planta foi introduzida no oeste da Ásia, no Egito e logo em seguida na Europa Ocidental, onde seu cultivo tornou-se generalizado, sendo utilizada naquela época, na Europa, exclusivamente para produção de fibras. Em 1545

colonizadores espanhóis introduziram a *Cannabis sativa* na América do Sul, no Chile, inicialmente para o cultivo de fibras. Na América do Norte a planta foi levada pelos colonos ingleses em 1606, tornando-se um importante tipo de cultivo na região (Pain, 2015).

Acredita-se que no Brasil essa planta tenha sido introduzida simultaneamente com a descoberta do país, trazida pelas caravelas portuguesas e navios que transportavam os escravos africanos durante a fase colonial. Com o passar dos anos o uso recreativo da planta disseminou-se entre os escravos, avançando ao uso também pelos índios, que posteriormente, iniciaram o cultivo da *Cannabis sativa* no país (Nascimento *et al.*, 2020).

Devido ao seu interesse pela medicina moderna, em 1839, o médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy (1809-1889) investigou o uso da *Cannabis sativa* na Índia, onde observou seu uso como narcótico e também com finalidade medicinal (McPartland; Hegman; Long, 2019). Após realizar testes em animais e humanos, O'Shaughnessy iniciou o tratamento de doenças como cólera, convulsões infantis e tétano a partir da tintura de *Cannabis sativa* (Cohen *et al.*, 2022; Tzadok *et al.*, 2022).

Anos mais tarde, em 1899, químicos britânicos isolaram o canabinol, o primeiro canabinoide identificado na planta. Com o decorrer dos avanços na área de química, tornou-se possível sintetizar e isolar substâncias ativas de plantas medicinais. Entre 1932 e 1964, os fitocanabinoides foram isolados, sendo que em 1932 foi elucidada a estrutura do canabinol, em 1940 foi isolado o canabidiol e em 1964 foi isolado e elucidado a estrutura do  $\Delta^9$ -*trans*-tetrahydrocannabinol, na *The Hebrew University of Jerusalem*, pelo químico israelense Raphael Mechoulam (1930-2023) (Dustin; Russel; Bonni, 2017; Azevedo, 2020).

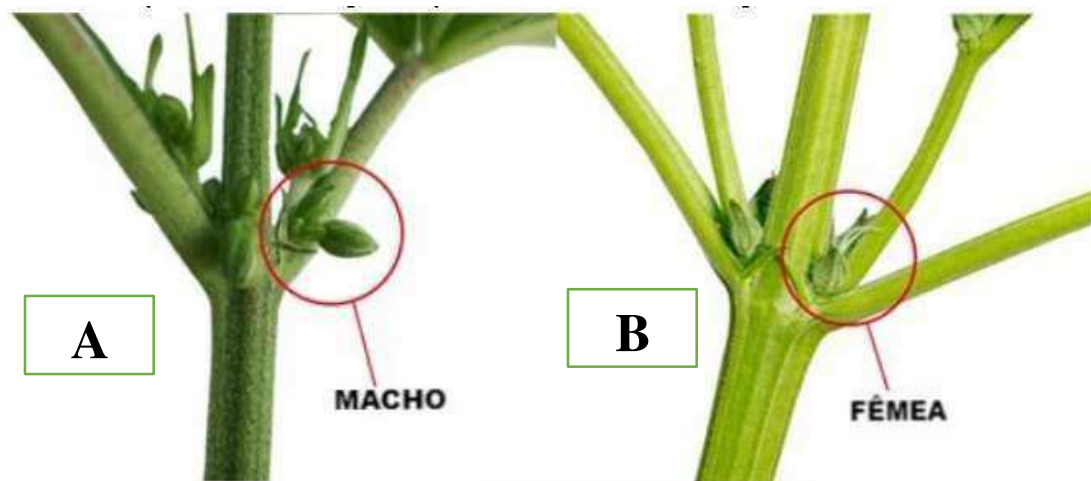
Na década de 30 no Brasil, medidas de repressão com relação ao uso da planta foram intensificadas, no qual em 1938, por meio do Decreto-Lei nº 891, do Governo Federal, ocorreu a proibição total do plantio, da cultura, da colheita e da exploração, por particulares, da planta em território nacional (Decreto-Lei nº 891, 1938).

### 3.5.2 – Características Botânicas da Espécie Vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus

A *Cannabis sativa* é uma planta herbácea dicotiledônea angiosperma da família das Cannabaceae, podendo ser cultivada durante todo o ano em regiões de clima temperado e tropical. Essa espécie apresenta características dioicas, com diferenças morfológicas entre a planta macho e fêmea (Silva *et al.*, 2018; Pinto, 2016).

Na Figura 1 é possível observar essas diferenças morfológicas, no qual em A as setas apontam para os estames que liberam o pólen e em B as setas indicam os pistilos, que tem como função o amadurecimento das sementes, presentes nas plantas fêmeas (Sá *et al.*, 2019; Ribeiro, 2014).

**Figura 1** - Diferenças morfológicas da planta macho e a planta fêmea da *Cannabis sativa*.



Fonte: Oliveira, 2020.

No que se refere a taxonomia, essa espécie vegetal apresenta a sua classificação botânica descrita pelo *United States Department of Agriculture* (2016), conforme é possível observar no Quadro 1.

**Quadro 1** - Taxonomia da *Cannabis sativa* Linnaeus

Classificação	Nome Científico e Nome Comum
Reino	<i>Plantae</i> - Plantas
Sub-Reino	<i>Tracheobionta</i> - Plantas vasculares
Superdivisão	<i>Espermatofita</i> - Plantas de sementes
Divisão	<i>Magnoliophyta</i> - Plantas floridas
Classe	<i>Magnoliopsida</i> - Dicotiledôneas
Subclasse	<i>Hamamelididae</i>
Ordem	<i>Urticales</i>
Família	<i>Cannabaceae</i> Martinov - Família do cânhamo
Gênero	<i>Cannabis</i> L. - cânhamo
Espécies	<i>Cannabis sativa</i> L. - maconha

Fonte: *United States Department of Agriculture*, 2016.

Esta planta também pode ser denominada de cânhamo indiano, cujas folhas e ramos frutificados são utilizados para serem fumados. A estas partes da planta dá-se geralmente o nome de *marijuana*. As inflorescências de certas variedades de *Cannabis sativa*, originam um produto resinoso de cor acastanhada, que pode ser encontrado nos tricomas das brácteas (pequenas folhas) e bractéolas (estruturas foliáceas que encerram os ovários). Esta resina é conhecida por *haxixe* e dela se obtém o óleo de *haxixe*, consumido por inalação do fumo e vapores, por ingestão após infusão ou misturado com alimentos (Kramer, 2015; Cunha; Graça; Angenot, 2010).

Os frutos da *Cannabis sativa*, comumente referidos como sementes, são pequenas nozes secas, denominadas aquênios. O fruto contém semente única constituída por dois cotilédones sendo que grande parte da sua massa é rica em substâncias de reserva, como, por exemplo, amido, lipídeos e sacarose (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

Existem outras espécies relevantes de *Cannabis*, como a *indica* e a *ruderalis*. Sendo assim, o Quadro 2 pretende apresentar resumidamente as principais características de cada espécie, distinguindo-as fisiológica e morfológicamente (Pinto, 2016).

**Quadro 2** - Características gerais e distintivas da *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*.

	<i>Cannabis sativa</i>	<i>Cannabis indica</i>	<i>Cannabis ruderalis</i>
<b>Morfologia</b>	Planta relativamente alta, com cerca de 1,5 – 2 metros de altura e extremamente ramificada. Apresenta folhas estreitas, ramos distanciados uns dos outros, coloração verde e pouca floração, que se situa no topo das ramificações.	Planta pequena e espessa com 0,6-1,5 metros de altura, densamente ramificada e com folhas largas. Observa-se a sobreposição dos ramos e uma coloração verde escura. Elevada produção de flores.	Morfologia variável, dependendo da sua origem. As folhas são geralmente mais pequenas.
<b>Fisiologia</b>	O tempo estimado da germinação, sob condições naturais, até à iniciação das suas estruturas reprodutoras é de 9 a 14 semanas. Produção moderada de resina.	Período de germinação curto, cerca de 7 a 9 semanas. Elevada produção de resina.	Período de germinação curto e com baixa produção de resina
<b>Composição Química</b>	Quantidade de $\Delta^9$ - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol (THC) superior à quantidade de Canabidiol (CBD). Com terpenóides exclusivos e proeminentes responsáveis por uma característica fragrância floral.	A percentagem de canabinóides é variável. Geralmente a quantidade de THC é ligeiramente superior ou aproximadamente igual ao CBD. Os terpenóides desta planta conferem-lhe um aroma ácido.	Com teores de CBD superiores aos de THC. Apresenta terpenóides que lhe conferem uma fragrância floral.
<b>Psicoatividade</b>	Ação estimulante.	Ação sedativa.	Geralmente sem ação psicoativa.
<b>Indicações Mediciniais</b>	Na depressão; alívio de náuseas; estimulação do apetite; alívio de cefaleias e na dor crônica.	Em insónias e estados ansiosos; ação anti-inflamatória em espasmos musculares, rigidez articular e tremores (esclerose múltipla e doença de Parkinson); no alívio da dor crônica e na epilepsia.	Na dor crônica; na rigidez articular; ação anti-inflamatória e na epilepsia.

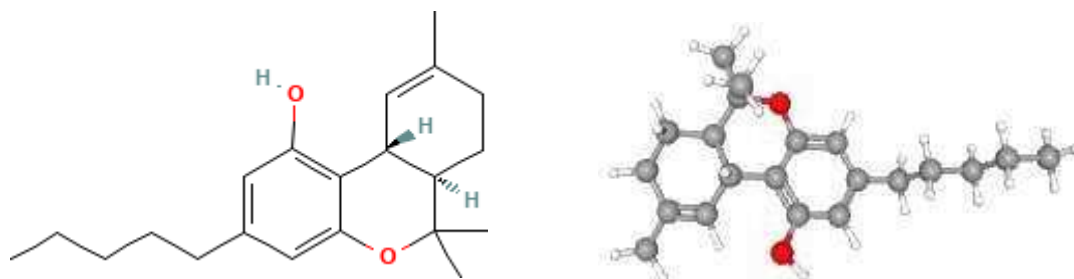
Fonte: Pinto, 2016.

O presente estudo foi realizado com a *Cannabis sativa* em virtude de que é a espécie predominante no território brasileiro, pois é a melhor que se adapta ao clima tropical do Brasil, no qual apresenta regiões com temperaturas quentes ou temperadas e solo fértil e úmido (Nascimento *et al.*, 2020).

### 3.5.3 – Composição Fitoquímica da Espécie Vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus

Na *Cannabis sativa* Linnaeus encontram-se mais de 400 compostos químicos, dentre os quais se destacam os canabinóides. Estes constituintes, de origem natural, apresentam uma estrutura terpenofenólica com 21 átomos de carbono (C<sub>21</sub>), conforme ilustrado na Figura 2 (Silva; Costa, 2015; Honório; Arroio; Silva, 2006).

**Figura 2** - Estrutura em 2D e em 3D do canabinóide  $\Delta$ -9- *trans*-tetrahydrocannabinol.

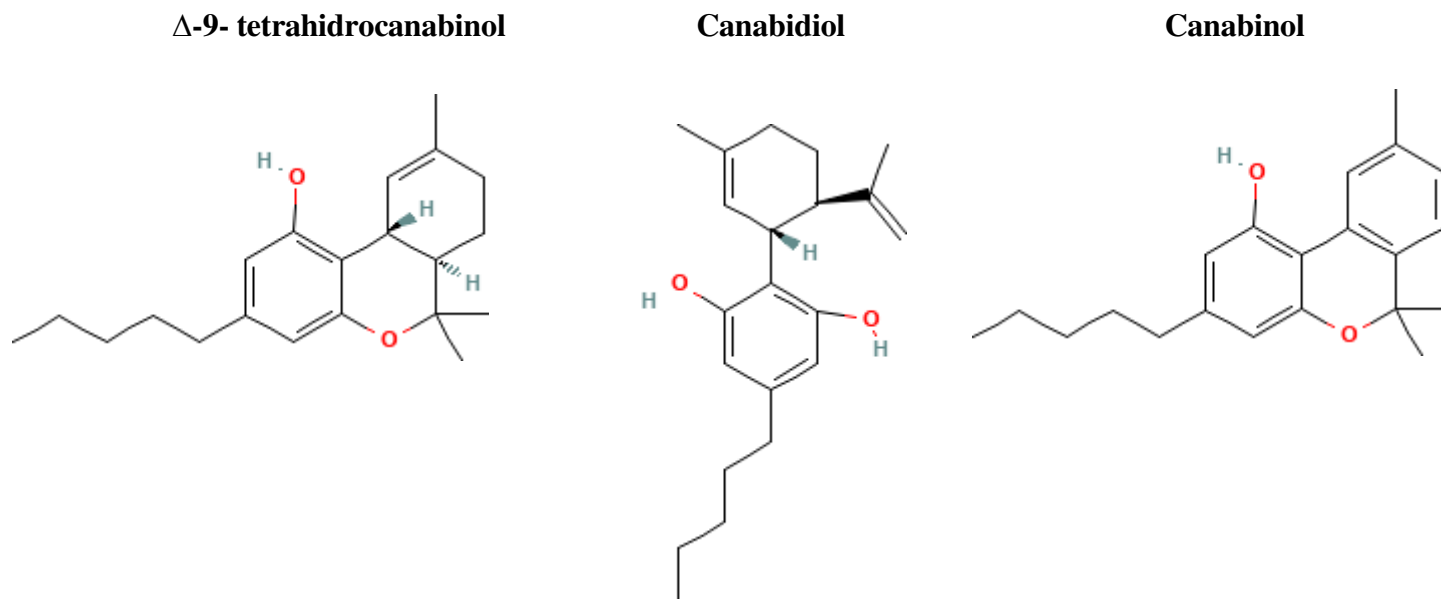


Fonte: Pubchem Compound, 2024.

Em 1960, o grupo de pesquisa do professor israelense Raphael Mechoulam (1930-2023) isolou e identificou as estruturas químicas dos principais componentes da *Cannabis sativa*. O que recebeu maior atenção dos pesquisadores, inicialmente, foram o  $\Delta$ -9-*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD) (Matos *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, os principais canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* Linnaeus são o  $\Delta$ -9-*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), o canabidiol (CBD) (Pinto, 2016) e o canabinol (CBN) (Fett, 2017), cujas estruturas básicas estão apresentadas na Figura 3.

**Figura 3** - Estrutura básica dos principais canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* Linnaeus.



**Fonte:** Pubchem Compound, 2024.

O  $\Delta$ 9-THC encontrado majoritariamente na planta selvagem é considerado o principal constituinte psicoativo (Cavalcante *et al.*, 2021). O CBD é outro composto abundante na *Cannabis sativa*, constituindo cerca de 40% das substâncias ativas da planta. Sendo que, os efeitos farmacológicos do CBD são diferentes e muitas vezes opostos aos do  $\Delta$ 9-THC. O número de publicações sobre o CBD aumentou consideravelmente nos últimos anos e sustenta a ideia de que o CBD possui uma gama de possíveis efeitos terapêuticos (Schier *et al.*, 2012), entre essas possibilidades, as propriedades antimicrobianas se destacam (Cavalcante *et al.*, 2021).

O CBN também possui ação terapêutica e seu efeito psicoativo é observado apenas por via intravenosa (Costa, 2017). Desse modo, a partir do descobrimento dessas substâncias, o uso da espécie vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus e os efeitos de seus princípios ativos são válidos em diversos tratamentos clínicos (Carvalho; Trevisan, 2021).

Nessa conjuntura, com base em sua estrutura química, os canabinóides são divididos em 4 grupos: clássico, não clássico, aminoalquilindóis e eicosanóides. Os canabinóides clássicos são derivados de dibenzopirano, como  $\Delta$ 9-tetra-hidrocanabinol ( $\Delta$ 9-THC), os canabinóides não clássicos contêm análogos bicíclicos e tricíclicos de  $\Delta$ 9-THC que não apresentam em sua estrutura um anel pirano, os aminoalquilindóis têm estruturas que diferem acentuadamente dos canabinóides clássicos e não clássicos e estão bem representados pelo derivado da pravadolina e os eicosanóides têm estruturas bastante

diferentes das mencionadas anteriormente, com a N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonoylglicerol (2-AG) sendo as principais (Hernández-Cervantes *et al.*, 2018).

#### 3.5.4 – Sistema Endocabinóide

Os endocanabinóides, ou canabinóides endógenos, são lipídeos sintetizados pelo organismo humano a partir dos ácidos graxos essenciais provenientes da alimentação e que compõe o Sistema Endocanabinóide (SEC). Esse sistema recebeu este nome devido sua descoberta ter ocorrido a partir dos estudos da *Cannabis sativa*. Sendo encontrados em todo corpo, os receptores endocanabinóides, apresentam várias funções, no entanto, elas sempre possuem como objetivo o equilíbrio homeostático do organismo, ou seja, o equilíbrio interno do organismo apesar das condições externas (Oliveira, 2022).

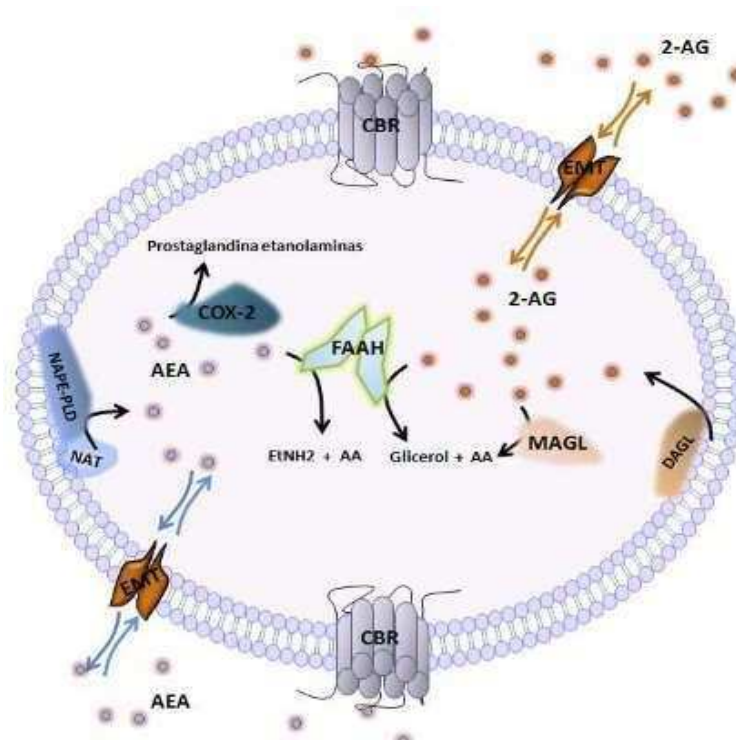
O SEC é considerado um sistema neuromodulador que desempenha importante papel no desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e em outros sistemas, além de atuar na plasticidade sináptica e na resposta para insultos endógenos e ambientais (Lu; Mackie, 2016; Garcia *et al.*, 2016).

Dessa maneira, o SEC é constituído pelos endocanabinóides (eCBs), anandamida (ANA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Estes se ligam aos principais receptores canabinóides Receptor Canabinóide Tipo 1 (CB1) e Receptor Canabinóide Tipo 2 (CB2). A anandamida e  $\Delta^9$ -THC atuam como agonistas parciais de CB1 e CB2 e o 2-AG é o principal agonista do receptor CB1, esses receptores são acoplados a proteína G. Portanto, o SEC é bastante complexo e atua em diferentes regiões do organismo humano, entre eles, o sistema nervoso, sistema imunológico e em vários processos biológicos (Santos *et al.*, 2019).

Os endocanabinóides são sintetizados a partir de precursores membranares e apenas sob estímulo, não se encontrando armazenados em vesículas como a maioria dos neurotransmissores (Fowler, 2013). Assim, o Sistema Endocanabinóide, representado pela Figura 4, é constituído pelos receptores canabinóides, pelos endocanabinóides, pelas enzimas envolvidas no seu metabolismo (síntese e degradação dos endocanabinóides) e pelo respectivo transportador membranar, ou seja, pelo Transportador de Membrana Endocanabinóide (EMT) (Fonseca *et al.*, 2013).



**Figura 4** - Representação esquemática do Sistema Endocanabinóide.



**Fonte:** Fonseca *et al.*, 2013.

Conforme visualizado na Figura 6, a anandamida (ANA) é sintetizada pelas enzimas N-acetiltransferase (NAT) e uma fosfolipase específica, denominada de Araquidonoil Fosfatidiletanolamina-Fosfolipase D (NAPE-PLD). O 2-Araquidonoilglicerol (2-AG) é sintetizado através de uma outra lipase a Diacilglicerol Lipase (DAGL). Uma vez sintetizados a AEA e o 2-AG ligam-se ao transportador membranar dos endocanabinóides (EMT) ficando disponíveis para atuar nos receptores canabinóides. O transportador remove rapidamente estes compostos sendo a AEA degradada por uma hidrólise das amidas dos ácidos graxos Amida Hidrolase de Ácido Graxo (FAAH) resultando em Ácido Araquidônico (AA) e Etanolamina (ETA), enquanto, o 2-AG é degradado pela FAAH ou por uma lipase de gliceróis a Monoacilglicerol Lipase (MAGL) a AA e glicerol (Fonseca *et al.*, 2023).

Como os receptores canabinóides do tipo CB1 e CB2 são acoplados à proteína G inibitória, eles atuam inibindo a atividade da adenilato ciclase reduzindo os níveis de cAMP. Ambos os receptores canabinóides exercem seus efeitos através de múltiplos efetores intracelulares e possuem mecanismos de transdução de sinais distintos (Carvalho *et al.*, 2017).

### 3.5.5 – Leis que Autorizam o Uso de Forma Medicinal da *Cannabis sativa* Linnaeus no Brasil

A história da *Cannabis sativa* no Brasil é antiga, desde as primeiras caravelas portuguesas que chegaram em 1500, pois os cordames e as velas eram feitos de fibras dessa espécie vegetal. Segundo documento oficial do governo brasileiro a planta teria sido introduzida em nosso país pelos escravos africanos, a partir de 1549, no qual com o passar dos anos, o uso recreativo da planta se disseminou entre os escravos, seguidos pelos índios e outros brasileiros que começaram a cultivar a planta (Santos; Miranda, 2019).

Atualmente, a *Cannabis* é a droga ilícita mais produzida e consumida no mundo, com um número global de usuários chegando a 182,5 milhões (3,8% da população mundial). Da mesma forma, é a substância ilícita mais usada entre a população de 15 a 64 anos na América do Norte, com prevalência anual estimada de 11,6% (Conselho Federal de Medicina, 2019). No Brasil, a estimativa é que 2,5% da população adulta usou essa planta no período de 2015, percentual que sobe para 3,5% entre os adolescentes, taxa semelhante à de outros países da América Latina (Santos; Miranda, 2019).

Nessa conjuntura, na década de 30, no Brasil, foi promulgado o primeiro decreto-lei proibindo o uso e a venda da *Cannabis sativa* no país. A pena para quem usava a planta era mais grave do que para quem traficava, pois, naquela ocasião, os traficantes eram da classe média branca e os usuários, os escravos (Martins; Posso, 2023).

Esse decreto-lei nº 891, foi publicado em 25 de novembro de 1938, dispõe sobre a fiscalização de entorpecentes, no qual estabelece que são proibidos no território nacional brasileiro o plantio, a cultura, a colheita e a exploração, por particulares, do cânhamo "*Cannabis sativa*" e sua variedade "*indica*" (Moraceae) (Cânhamo da Índia, Maconha, Meconha, Diamba, Liamba e outras denominações vulgares) e demais plantas de que se possam extrair as substâncias entorpecentes (Decreto-lei nº 891, 1938).

Com o passar dos tempos, mais especificamente, a partir de 1960, várias pesquisas foram realizadas na Inglaterra, no Canadá e nos Estados Unidos e todas recomendaram uma mudança nas leis contra a *Cannabis*. Naquela época, pouco foi feito, porém, atualmente, alguns países já liberaram seu uso, inclusive recreativo. Na atualidade, com o advento da *Cannabis* medicinal, surgiu a grande opção terapêutica do século, sendo usada no tratamento contra náuseas de pacientes submetidos a quimioterapia, em pessoas com vírus da imunodeficiência humana para o aumento do apetite, para alívio dos

sintomas da esclerose múltipla, contra a ansiedade, para o alívio das dores, contra a dependência de drogas e várias outras condições clínicas (Martins; Posso, 2023).

Diante dessa nova vertente da *Cannabis sativa*, a lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, na qual institui o sistema nacional de políticas públicas sobre drogas, estabelece em seu artigo 2º, parágrafo único, que a União pode autorizar o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de qualquer planta que seja exclusivamente utilizada para fins medicinais ou também para fins científicos mediante fiscalização (Brasil, 2006).

Assim, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 327, de 9 de dezembro de 2019, que estabelece os requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concederá autorização sanitária para a fabricação e a importação de produtos de *Cannabis*, conforme disposto no artigo 7º (Anvisa, 2019).

O processo de adesão da Autorização Sanitária dos produtos à base de *Cannabis* terá um início, a partir de requerimento específico peticionado pela empresa interessada, previamente à fabricação, importação ou comercialização do produto, juntamente com os documentos exigidos nesta Resolução. Dessa maneira, a comercialização dos produtos da *Cannabis* será aprovada após a publicação da autorização (Anvisa, 2019).

Nessa perspectiva, a prescrição de produtos à base de *Cannabis* podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, em conformidade com os princípios da ética médica. Contudo, o prescritor deve informar ao paciente sobre os possíveis efeitos adversos do medicamento, como: sedação e comprometimento cognitivo, que podem impactar no trabalho, dirigir, operar máquinas ou outras atividades que impliquem riscos para si ou terceiros (Anvisa, 2019).

Alguns canabinóides são utilizados legalmente no tratamento da dor crônica e outras doenças em países como Canadá, Uruguai, Argentina, Estados Unidos, República Tcheca e Portugal. Há, portanto, um enfrentando de resistência no Brasil, onde são liberadas apenas em alguns casos específicos ou mediante ações judiciais (Ascensão; Lustosa; Silva, 2016).

Em 2021, no Brasil, foi aprovado, na comissão especial da Câmara dos Deputados, o Projeto de Lei (PL) nº 399/2015, no qual propôs alterar o artigo 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, para viabilizar o plantio e a comercialização de fármacos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis* (Câmara dos Deputados, 2021).

Conforme relatos dos pesquisadores Martins e Posso (2023), o cultivo da *Cannabis* no Brasil traria uma grande contribuição não só para a indústria farmacêutica, como também para a indústria agrícola, na geração de empregos e na redução dos custos da matéria-prima de fármacos. No entanto, a morosidade da política brasileira seria um empecilho. Desse modo, existe a necessidade de uma legislação mais consolidada e específica para a regulamentação da *Cannabis sativa* em território brasileiro (Martins; Posso, 2023).

### 3.5.6 – Estudos que Evidenciam o Potencial Antibacteriano da *Cannabis sativa* Linnaeus

Considerando o aumento do número de infecções causadas por bactérias multirresistentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) chama atenção para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos contra patógenos (Tacconelli *et al.*, 2018). No entanto, a descoberta de uma nova substância antimicrobiana é tarefa árdua e é seguida de avaliações pré-clínicas, clínicas e regulamentações governamentais antes de ser aprovada como um novo fármaco, demandando considerável tempo da descoberta até a utilização clínica (Årdal *et al.*, 2019; Theuretzbacher *et al.*, 2019). Entretanto, é entusiasmante a investigação de novos antimicrobianos de origem natural, visto a grande biodiversidade do planeta Terra como fonte natural de novas moléculas (Abichabki, 2022).

Nessa conjuntura, foi descrito a atividade antimicrobiana de extratos de *Cannabis sativa* em bactérias Gram-positiva, como *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus flavus*, Esporógenos de *Clostridium*, *Enterococcus faecium* e *Streptococcus salivarius*. Ademais, essa planta medicinal, também, exerce atividade antimicrobiana em bactérias Gram-negativas como *Proteus vulgaris*, *Bordetella bronchioseptica*, *Pectobacterium carotovorum*, e *Pseudomonas savastanoi*, bem como em alguns fungos, como *Aspergillus niger* (Hernández-Cervantes *et al.*, 2018).

Estudos demonstram que o mecanismo pelo qual a *Cannabis sativa*, mas especificamente o canabidiol, pode levar à morte bacteriana, de forma dose-dependente, é devido a sua capacidade de inibir a liberação de vesículas de membrana bacteriana, especialmente de bactérias Gram-negativas. Essas vesículas são essenciais para a comunicação celular e interação patógeno-hospedeiro, além do mais verifica-se que a

associação do canabidiol com outros antibióticos promove um aumento da ação bactericida destes (Kosgodage *et al.*, 2019).

Outrossim, a *Cannabis sativa* foi identificada como sendo um produto natural com potencial no controle de infecções bacterianas, inclusive sobre bactérias resistentes aos antibióticos, como no caso de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (Cavalcante *et al.*, 2021).

Diante das evidências terapêuticas relacionadas com o potencial antibacteriano da *Cannabis sativa*, torna-se importante a realização de estudos *in silico* com essa planta medicinal para avaliar as propriedades físico-químicas importantes para a ação dos fármacos como a massa molecular, a lipofilicidade, os aceptores e doadores de hidrogênio, além de verificar as suas características farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), permitindo a realização de uma previsão da propriedade terapêutica antibacteriana da *Cannabis sativa* e consequentemente a obtenção de dados úteis para o planejamento de novos compostos biologicamente ativos (Santos Neto, 2023).

### **3.6 – Estudos *In silico* como Estratégia para o Desenvolvimento/Descoberta de Novas Moléculas Bioativas**

Atualmente o desenvolvimento de um novo medicamento pode ser dividido em quatro etapas que são conhecidas como: descoberta, realização dos testes pré-clínicos, ensaios clínicos e a aprovação pela agência reguladora. Sendo assim, todo o processo para o desenvolvimento de um novo fármaco demanda tempo, cerca de 10 anos de pesquisa e recursos financeiros. Portanto, acontece um grande desperdício de recursos, principalmente, porque de acordo com pesquisas recentes, apenas 13,8% dos medicamentos candidatos que entram na fase clínica, são utilizados e aprovados (Costa, 2022), nos quais as principais características que causam rejeição de um candidato a fármaco são a absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção e a toxicidade (Wu *et al.*, 2022).

Sendo assim, é necessário a utilização de outras alternativas que auxiliem no desenvolvimento de novos fármacos que reduza os recursos financeiros e a utilização de animais para os testes, diante dessa situação observa-se que os estudos *in silico* são responsáveis por um baixo custo e também requer uma menor demanda de tempo nas

pesquisas, quando comparados com os estudos *in vitro* e em modelos animais (Graham *et al.*, 2021; Miller *et al.*, 2021).

Os estudos *in silico* se configuram como um método de simulação computacional que auxilia na escolha de compostos nos quais acarretam bons resultados acerca das análises pré-clínica. Retrata, portanto, um avanço nas pesquisas que envolvem produção de novos fármacos, tendo em vista a capacidade de realizar uma triagem inicial, destacando a viabilidade da molécula quanto a sua estrutura química e redução da necessidade de análises *in vitro* e *in vivo* (Šmelcerovic *et al.*, 2017).

Esses estudos realizam o cruzamento de informações contidas em banco de dados e das formulações, além das estruturas químicas das substâncias para preverem as propriedades terapêuticas e a toxicidade dos compostos analisados (Filimonov *et al.*, 2014).

Essa técnica *in silico* foi descrita pela primeira vez no workshop "Autômatos Celulares: Teoria e Aplicações", em Los Alamos (EUA), no ano de 1989. Desse modo, essa ferramenta permite otimizar a triagem, testando apenas os compostos mais promissores, o que permite a diminuição de gastos e uso de animais (Oliveira; Arruda, 2021).

Nessa perspectiva, para a investigação de novas moléculas bioativas, estudos *in silico* vêm se apresentando cada vez mais alvo de grande atenção por parte da indústria farmacêutica na predição de propriedades farmacocinéticas, incluindo absorção, distribuição, metabolismo, excreção (ADME), toxicidade e predições de alvos de moléculas que podem ter grande probabilidade de serem candidatas a fármacos nas fases de desenvolvimento clínico. Desse modo, existem uma gama de propriedades que é possível de ser analisadas, dentre elas a absorção oral, biodisponibilidade, penetração na barreira hematoencefálica, depuração e volume de distribuição, essas e outras propriedades do estudo *in silico* reduz o risco de problemas nos estágios finais, otimizando a triagem e testando moléculas de maneira mais clara e objetiva (Tavares; Alves; Borges, 2020).

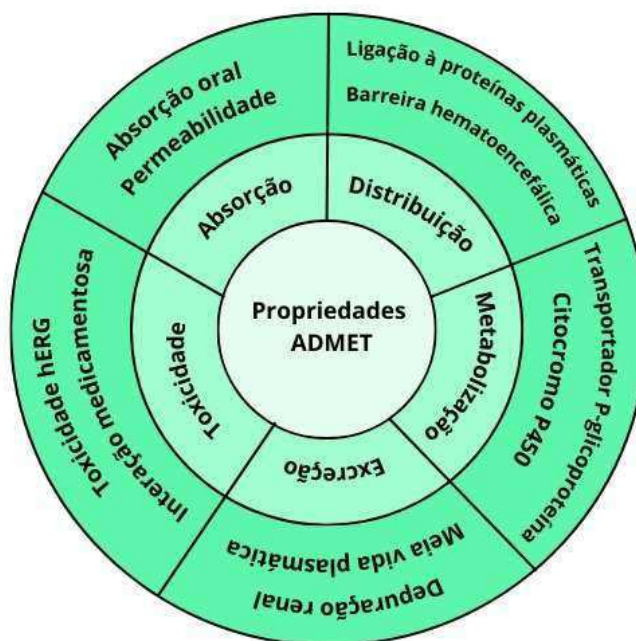
Dentre os estudos *in silico* existem 3 nos quais são mais utilizados, conforme relatado por Costa (2022), o primeiro deles é usado a fim de prever questões relacionadas a absorção, a distribuição, ao metabolismo e a excreção (ADMET), principalmente a toxicidade e o coeficiente de partição (LogP). Em segundo, está o *docking* molecular que em sua maioria é utilizado para auxiliar na triagem direta de candidatos a fármacos e em alguns casos avaliando a conformação da molécula a fim de elucidar os mecanismos de

ação e avaliando, também, possíveis melhorias de modificações moleculares. Em terceiro, está o método *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR) aplicado principalmente para identificar o candidato a fármaco mais ativo e com maior afinidade pelo alvo, testando uma gama de candidatos e comparando os valores obtidos. Este, também, é utilizado para garantir a atividade da substância (Costa, 2022).

A metodologia ADMET é utilizada para realizar uma previsão sobre os parâmetros farmacológicos, como a solubilidade aquosa, a penetração através da barreira hematoencefálica, inibição do citocromo P450, hepatotoxicidade, absorção, taxa de ligação a proteínas plasmáticas (Rudrapal *et al.*, 2022), distribuição no organismo, metabolismo, excreção e toxicidade geral (Soltani *et al.*, 2022), esse método pode levar em conta o número de aceptores de hidrogênio e número de doadores de ligações de hidrogênio, além de diversos outros parâmetros, desde que sejam relativos ao processo (Cao *et al.*, 2021).

O método utiliza *softwares* para simular tecidos e suas características fisiológicas, de acordo com o banco de dados disponível, para realizar testes e identificar as variáveis de interesses relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (Costa, 2022), como demonstrado na Figura 5.

**Figura 5** - Representação ilustrativa das propriedades ADMET.



**Fonte:** Adaptado de Wu *et al.*, 2020.

No que diz respeito a técnica computacional conhecida como *docking* molecular ou encaixe molecular, ela vem sendo usada pelas indústrias farmacêuticas como uma

alternativa para diminuir o tempo e o custo provenientes do desenvolvimento de novos medicamentos, funcionando como um filtro complexo que evidencia apenas os candidatos mais interessantes dentro dos parâmetros estabelecidos. Esta técnica utiliza a estrutura 3D de duas moléculas, do ligante e seu alvo, assim conseguindo prever a melhor posição e conformação do primeiro em relação ao segundo para a formação de um complexo estável. Dessa forma, através do *docking* é possível estipular a força da interação entre duas moléculas e, por conseguinte, é possível estipular qual dos ligantes estudados vão apresentar uma maior atividade frente a um alvo farmacológico conhecido (Crampon *et al.*, 2022).

Sendo assim, a modelagem molecular é importante para o planejamento e descoberta de novos fármacos, visto que ela tem se firmado como uma ferramenta indispensável, não somente no processo de descoberta de novos fármacos, mas também na otimização de um protótipo já existente ou obtido pelo próprio estudo de modelagem molecular. Além de possibilitar a economia de tempo e o gasto desnecessário, que poderia ter sido evitado com o desenvolvimento de estudos *in silico* (Santos Neto, 2023).

Nesse contexto, a modelagem molecular é uma ferramenta indispensável para auxiliar no entendimento de conceitos fundamentais de relações estrutura-atividade e mecanismo de ação de fármacos, tendo em vista que as propriedades físico-químicas, bem como a visualização tridimensional das propriedades estereoelétrônicas moleculares e elucidação da interação entre fármacos e macromoléculas-alvo podem ser calculadas e/ou sugeridas por programas de modelagem molecular (Andrade; Trossini; Ferreira, 2010).

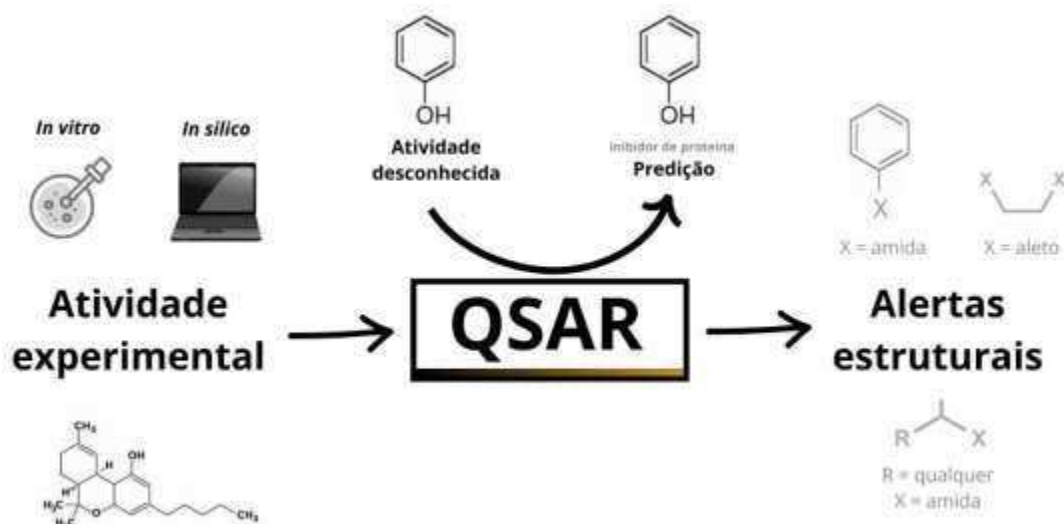
E o QSAR computacional, analisa e estipula a relação estrutura-atividade quantitativa usada nos estudos *in silico* que utilizam conceitos clássicos como energia livre, propriedades físico-químicas fundamentais como a hidrofobia, as nuvens eletrônicas e relações estéricas. Essa abordagem possui a capacidade de correlacionar a atividade biológica de um grupo de compostos com as propriedades moleculares computadas nos bancos de dados (Ghosh *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a modelagem QSAR geralmente vai utilizar quatro etapas para o seu desenvolvimento: computar os descritores de interesse, selecionar os descritores relevantes que possam servir de modelo, construir uma relação não linear entre os descritores e a atividade biológica e por último validar o modelo construído (Putri *et al.*, 2022).



Ademais, dois métodos de predição são considerados principais, sendo a predição baseada em semelhanças moleculares (como em grupos farmacofóricos e fragmentos que compõem a molécula) e baseada em semelhanças nas propriedades físico-químicas (como LogP, LogD) (Wu *et al.*, 2020), como fica visualizado na Figura 6.

**Figura 6** - Representação ilustrativa da abordagem QSAR.



**Fonte:** Adaptado de Kupervasser, 2019.

Sendo assim, é preciso um modelo construído com um conjunto de treinamento específico para render um composto que tenha um espaço estrutural semelhante aos do conjunto de treinamento, melhorando, dessa forma, a precisão do método, sabendo que compostos estruturalmente semelhantes tendem a ter atividades biológicas semelhantes (Wu *et al.*, 2020).

Desse modo, a aplicação de métodos computacionais no estudo e no planejamento de compostos bioativos tem se tornado uma prática rotineira, visto que a química computacional vem sendo bastante utilizada por permitir a detecção precoce de moléculas pouco promissoras e por orientar a pesquisa na direção de moléculas com maior potencial. Assim, a disponibilidade de programas computacionais e bancos de dados são ferramentas essenciais para a simulação do comportamento de moléculas no planejamento de novos fármacos (Santos Neto, 2023).

## 4 METODOLOGIA

Os aspectos metodológicos dessa pesquisa remetem a um estudo teórico computacional do tipo *in silico*, com a finalidade de avaliar as propriedades farmacocinéticas e o potencial antibacteriano de alguns componentes presentes na espécie vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus.

Os modelos *in silico* são métodos computacionais que fazem uso de algoritmos matemáticos complexos e que visam a otimização de moléculas com maior potencial terapêutico. Assim, os modernos sistemas computacionais têm permitido a avaliação de propriedades físico-químicas e de características farmacocinéticas, parâmetros nos quais vêm ganhando bastante ênfase durante a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos (Santos Neto, 2023).

Nesse contexto, o desenvolvimento dessa pesquisa foi conduzida a partir de uma pergunta norteadora na qual se baseou na estratégia P.I.Co proposta por Sousa *et al.* (2019), em que o "P" corresponde ao problema "resistência bacteriana aos antibióticos existentes", o "I" ao interesse "potencial terapêutico e propriedades farmacocinéticas da espécie vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus" e "Co" ao contexto do estudo "tratamento de infecções bacterianas". Dessa maneira, formulou-se a seguinte questão norteadora: "a *Cannabis sativa* Linnaeus apresenta potencial terapêutico antibacteriano e propriedades farmacocinéticas satisfatória tornando-a uma alternativa eficaz para o tratamento de infecções bacterianas? ".

Sendo assim, para atingir os objetivos dessa pesquisa, ela foi realizada em quatro etapas, incluindo: a identificação da composição fitoquímica da *Cannabis sativa* Linnaeus, a avaliação das propriedades farmacocinéticas da *Cannabis sativa* Linnaeus, a escolha dos alvos moleculares e a avaliação do potencial antibacteriano da *Cannabis sativa* Linnaeus.

### 4.1 – Identificação da Composição Fitoquímica da *Cannabis sativa* Linnaeus

Para a avaliação da composição fitoquímica da *Cannabis sativa* Linnaeus foi levado em consideração os estudos realizados por Honório; Arroio; Silva (2006) e ElSohly *et al.* (2017), nos quais realizaram pesquisas experimentais para identificar os principais constituintes da espécie vegetal *Cannabis sativa* Linnaeus.

Os pesquisadores Honório; Arroio; Silva (2006) estudaram os aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa* Linnaeus e ElSohly e seus colaboradores (2017) analisaram a composição fitoquímica da *Cannabis sativa* Linnaeus,

permitindo identificar os principais canabinoides terpenofenólicos dessa planta medicinal.

Para a identificação e obtenção da estrutura das moléculas ativas (canabinoides terpenofenólicos) presentes na *Cannabis sativa* Linnaeus foi utilizado o Pubchem Compound (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). O PubChem é um repositório público de informações sobre substâncias químicas e suas atividades biológicas, lançado em 2004 como um componente das Iniciativas do Roteiro das Bibliotecas Moleculares dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos da América (EUA) (Kim *et al.*, 2016).

Nos últimos 11 anos, o PubChem cresceu para um sistema considerável, servindo como recurso de informação química para a comunidade de pesquisa científica. Ele consiste em três bancos de dados interligados, *Substance*, *Compound* e *BioAssay*. O banco de dados de substâncias contém informações químicas depositadas por colaboradores individuais do PubChem, e o banco de dados *Compound* armazena estruturas químicas exclusivas extraídas do banco de dados de substâncias (Kim *et al.*, 2016).

#### **4.2 – Avaliação das Propriedades Farmacocinéticas da *Cannabis sativa* Linnaeus**

A avaliação das propriedades farmacocinéticas foi realizada por meio do *software* SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), para verificar a conformidade com a regra dos cinco de Christopher A. Lipinski.

Em 1997, Lipinski lançou a 'Regra dos 5' (Ro5), amplamente difundida e usada como parâmetro na avaliação de novas moléculas candidatas a fármacos. Essa regra estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco deve apresentar valores para 4 parâmetros múltiplos de 5:  $\text{LogP} < 5$ ; peso molecular  $< 500$  Daltons; grupos doadores de ligação de hidrogênio  $< 5$ ; grupos aceptores de ligação de hidrogênio  $< 10$ . Como resultado a molécula pode apresentar 1 violação a um destes parâmetros para ser candidato a fármaco (Duarte *et al.*, 2013).

Desse modo, observa-se que as propriedades que são consideradas por Lipinski, são principalmente a hidrofobicidade, a distribuição eletrônica, as características de ligação de hidrogênio, o tamanho e a flexibilidade das moléculas e a presença de características farmacofóricas, no qual influem o comportamento da substância no organismo, somando a biodisponibilidade, propriedades de transporte, afinidade de proteínas, reatividade, toxicidade e estabilidade (Tavares; Alves; Borges, 2020).

### 4.3 – Escolha dos Alvos Moleculares

Para a determinação e obtenção dos alvos moleculares foi levado em consideração as estruturas registradas no *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/search>), no qual, desde de 1971, se configura como um repositório global único de informações sobre as estruturas 3D de macromoléculas e seus complexos, sendo gerenciado pela organização *Worldwide Protein Data Bank* (wwPDB; [wwpdb.org](http://wwpdb.org)), que inclui o RCSB *Protein Data Bank* (RCSB PDB; [rcsb.org](http://rcsb.org)), o *Protein Data Bank Japan* (PDBj; [pdbj.org](http://pdbj.org)), e o banco de dados de proteína do Japão, o Banco de Dados de Proteína na Europa (PDBe; [pdbe.org](http://pdbe.org)) e o BioMagResBank (BMRB; [www.bmrb.wisc.edu](http://www.bmrb.wisc.edu)) (Burley *et al.*, 2017).

Para essa escolha foi analisado os seguintes critérios: atuar em macromoléculas que apresentem um mecanismo de ação distinto, assim foi incluído no estudo um inibidor da parede celular bacteriana, da síntese proteica e da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), por ser um estudo com substâncias nas quais possivelmente possuem potencial terapêutico antibacteriano. Além disso, deve apresentar RMSD (*Root Mean Square Deviation*) menor que 2,0 (Å), não ser nucleotídeos e apresentar ligantes.

### 4.4 – Avaliação do Potencial Antibacteriano Utilizando *Docking Molecular da Cannabis sativa* Linnaeus

Os estudos de *docking* molecular foram realizados usando o pacote *Molegro Virtual Docker* (MVD), no qual possuímos a licença. As estruturas tridimensionais de seis macromoléculas foram obtidas do *Protein Data Bank* (PDB), nos quais foram: Diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS), DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT), Tirosil-tRNA sintetase (tRNA) (PDB ID: 1JIJ), D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (ID do PDB: 1CEF), Transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e 16S rRNA-metiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26).

As estruturas dos ligantes foram desenhadas usando o *software* licenciado *ChemDraw Professional 16.0*, Perkin Elmer. As moléculas foram convertidas em estruturas 3 D e convertidas ao formato sdf usando o *software* *Open Babel*. Os RMSDs foram calculados para analisar as distâncias entre os ligantes e os locais de encaixe da proteína no momento do *redocking*. Quando o valor esteve entre 0–2 Å, o estudo foi considerado válido (Alvarez; Costa; Vilarrasa, 2017).

Os canabinóides foram submetidos a ancoragem molecular, utilizando *Molegro Virtual Docker*. As enzimas e os compostos foram preparados usando parâmetros predefinidos. No caso das enzimas (proteína-alvo molecular) os parâmetros utilizados

foram a exclusão de todas moléculas de água cristalizadas, a deleção do ligante e dos artefatos de ligação e adição dos hidrogênios polares e das cargas de Kollmam a estrutura proteica. E nos compostos (ligantes) os parâmetros utilizados foram a adição das cargas de Gasteiger e a identificação das ligações não rotacionáveis, por meio dos ângulos de ligação, pois não é interessante realizar o *docking* molecular em ligações rotacionáveis.

Para o procedimento de ancoragem molecular (ligante-enzima), foi usada um grid box com raio de 15 Angstrom (Å) e foi utilizada uma resolução de 0,30 Angstrom (Å), cobrindo o sítio de ligação. Um modelo foi gerado para estimar o ajuste entre o ligante e a enzima com base nas características esperadas, utilizando a pontuação *Moldock* (GRID) e algoritmos de busca. Para visualização das interações entre a molécula e os sítios ativos das proteínas, o *software Discovery Studio Visualizer* 2018 foi utilizado.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar a composição fitoquímica da *Cannabis sativa* Linnaeus observou-se que a espécie é constituída por diversas classes de substâncias, incluindo metabólitos primários e secundários. Entre os metabólitos primários destacam-se açúcares e seus análogos, proteínas, aminoácidos e ácidos graxos, conforme visualizado com detalhes no Quadro 3.

**Quadro 3** - Principais metabólicos primários encontrados na *Cannabis sativa* Linnaeus

Classe	Quantidade
<b>Carboidratos</b>	<b>34</b>
Monossacarídeos	13
Dissacarídeos	2
Polissacarídeos	5
Ciclitóis	12
Amino-Açúcares	2
<b>Aminoácidos</b>	<b>18</b>
<b>Proteínas, Glicoproteínas e Enzimas</b>	<b>9</b>
<b>Ácidos Graxos</b>	<b>12</b>

Fonte: Adaptado de Honório; Arroio; Silva, 2006 e ElSohly *et al.*, 2017.

No que se refere aos metabólitos secundários, presentes na *Cannabis sativa* Linnaeus, os principais são os canabinóides como  $\Delta^9$ -*trans*-tetrahydrocannabinol, canabidiol e canabinol e os terpenos como monoterpenos, sesquiterpenos e triterpenos, sendo representado em detalhes no Quadro 4.

**Quadro 4** - Principais metabólicos secundários encontrados na *Cannabis sativa* Linnaeus.

Classe	Quantidade	Classe	Quantidade
<b>Canabinóides</b>	<b>61</b>	<b>Terpenos</b>	<b>103</b>
Canabigerol (CBG)	6	Monoterpenos	58
Canabicromeno (CBC)	4	Sesquiterpenos	38
Canabidiol (CBD)	7	Diterpenos	1
$\Delta^9$ - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)	9	Triterpenos	2
$\Delta^8$ - <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)	2	Mistura de Terpenóide	4
Canabiciolol (CBL)	3	<b>Glicosídeos Flavonóide</b>	<b>19</b>
Canabielsoin (CBE)	3	<b>Fenóides Não-Canabinóides</b>	<b>16</b>
Canabinol (CBN)	6	<b>Alcalóides Espermidinas</b>	<b>2</b>
Canabinodiol (CBND)	2		

Canabitriol (CBT)	6
Outros Canabinóides	13

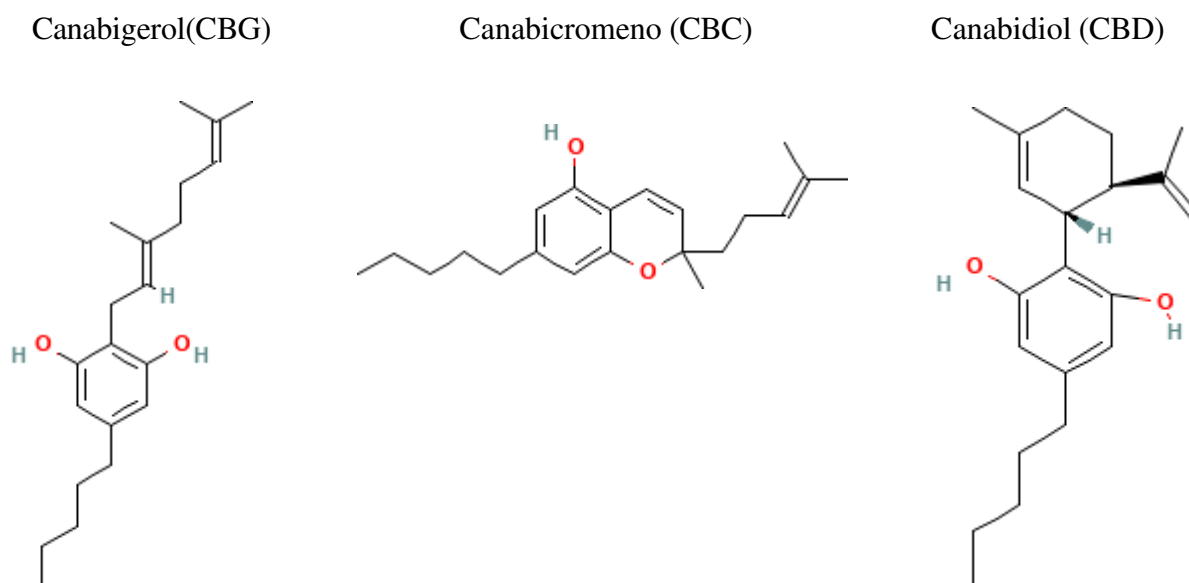
**Fonte:** Adaptado de Honório; Arroio; Silva, 2006 e ElSohly *et al.*, 2017.

Diante de toda essa diversidade de substâncias encontradas na composição fitoquímica da espécie, o presente estudo analisou os compostos canabinóides presentes nessa planta medicinal, devido ao seu vasto potencial terapêutico, especialmente o antibacteriano (Abichabki, 2022).

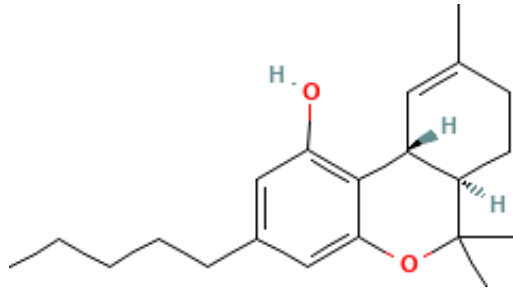
Conforme verificado no estudo realizado por Suman *et al.* (2022), no qual pesquisou o potencial antibacteriano de nanopartículas de prata biossintetizadas usando o extrato de raízes de *Cannabis sativa*, evidenciando a propriedade antibacteriana do extrato contra bactérias Gram-positivo como o *Staphylococcus aureus* e Gram-negativo como a *Escherichia coli*, o *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumoniae*.

Nesse contexto, os metabólicos secundários canabinóides utilizados para avaliar o potencial antimicrobiano da *Cannabis sativa* Linnaeus, em virtude de estarem presentes de forma mais abundante na espécie vegetal, foram o canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD),  $\Delta^9$ -*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC),  $\Delta^8$ -*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), canabicitol (CBL), canabielsoin (CBE), canabinol (CBN), canabinodiol (CBND) e canabitriol (CBT), nos quais as suas estruturas estão sendo representadas na Figura 7.

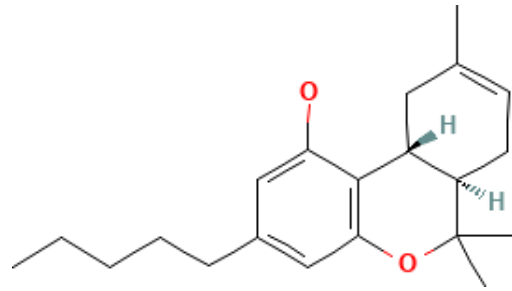
**Figura 7** - Estrutura em 2D dos metabólicos secundários canabinóides.



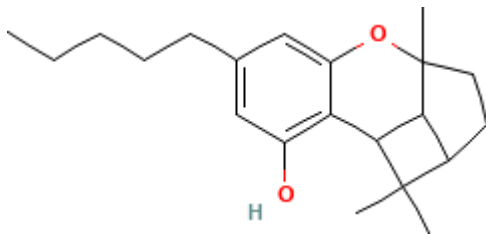
$\Delta^9$ -*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)



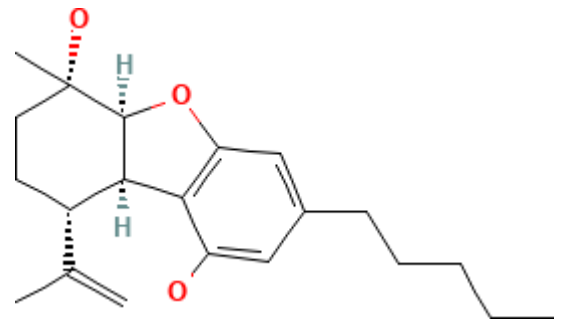
$\Delta^8$ -*trans*-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)



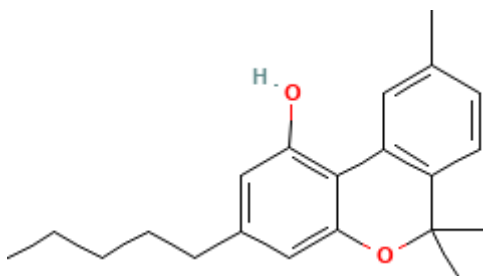
Canabicyclol (CBL)



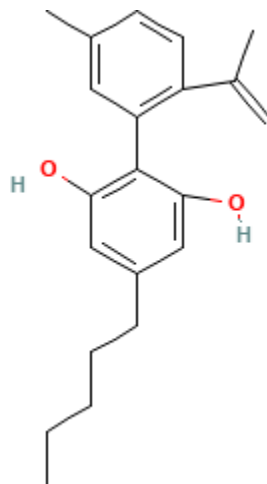
Canabielsoin (CBE)



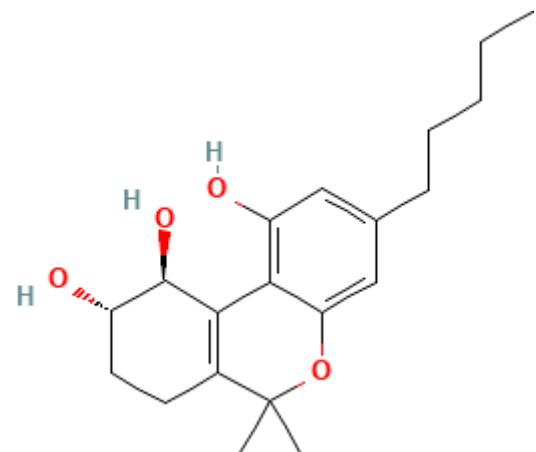
Canabinol (CBN)



Canabinodiol (CBND)



Canabitriol (CBT)



Fonte: Pubchem Compound, 2024.



Com o auxílio do *software* SwissADME, foi possível prever as propriedades físico-químicas dos metabólitos secundários canabinóides estudados como massa molecular, número de aceptores e doadores de hidrogênio, o coeficiente de partição LogP e a Área da Superfície Polar Topológica (TPSA). Os dados físico-químicos de cada composto canabinóide podem ser visualizados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Predição dos parâmetros físico-químicos dos metabólitos secundários canabinóides testados por meio do *software* SwissADME.

Metabólitos Secundários	Massa Molecular	Aceptores de Hidrogênio	Doadores de Hidrogênio	LogP	TPSA	Regra de Lipinski
$\Delta^9$ -THC	314,46 g/mol	2	1	4.39	29.46 Å	0 violação
$\Delta^8$ -THC	314,46 g/mol	2	1	4.39	29.46 Å	0 violação
Canabitriol	346,46 g/mol	4	3	2.66	69.92 Å	0 violação
Canabinol	310,43 g/mol	2	1	4.23	29.46 Å	0 violação
Canabielsoin	330,46 g/mol	3	2	3.51	49.69 Å	0 violação
Canabidiol	314,46 g/mol	2	2	4.31	40.46 Å	0 violação
Canabicromeno	314,46 g/mol	2	1	4.31	29.46 Å	0 violação
Canabiciolol	314,46 g/mol	2	1	4.48	29.46 Å	0 violação
Canabigenol	316,48 g/mol	2	2	4.70	40.46 Å	0 violação
Canabinodiol	310,43 g/mol	2	2	4.54	40.46 Å	0 violação

**Legenda:** LogP = Coeficiente de Partição; TPSA = Área da Superfície Polar Topológica.

**Fonte:** Autoria própria, com base no *software* SwissADME, 2024.

O coeficiente de partição (LogP) avalia a tendência de um composto distribuir-se no organismo, entre as estruturas lipídicas e as soluções aquosas. Sendo assim, quanto menor for o valor do LogP, mais hidrofílico será o composto e quanto maior for o valor, mais hidrofóbico será. E o TPSA é um parâmetro que descreve a absorção do fármaco, avaliando a absorção intestinal, a biodisponibilidade e a permeabilidade hematoencefálica (Medeiros *et al.*, 2020).

Desse modo, o peso molecular e a área da superfície polar topológica (TPSA) influenciam na permeabilidade dos candidatos frente a membrana biológica, pois se os mesmos tiverem um peso molecular e TPSA altos, irá ocasionar em uma redução da sua permeabilidade pela membrana, já que pressupõe que será uma molécula grande e pesada, tornando difícil sua passagem pela membrana (Medeiros *et al.*, 2020). Assim, o peso molecular e TPSA baixos, aumentam a probabilidade de permeabilidade nas membranas biológicas (Ullah *et al.*, 2019).

Ademais, as substâncias com TPSA menor ou igual a 140 Å, apresentam melhor biodisponibilidade oral (Rodrigues, 2019). Adicionalmente, foi utilizado a regra dos cinco de Lipinski a fim de prever a biodisponibilidade oral e o potencial biológico do

candidato idealizado. Para isso, o mesmo deve atender os seguintes requisitos: o número de doadores de hidrogênio no ligante não deve ser maior que cinco, o número de aceptores de hidrogênio não deve ser maior do que dez, o LogP não deve ser maior que cinco e o peso molecular não deve ultrapassar 500 g/mol (Lipinski, 2016).

Diante do exposto e com base na Tabela 1, foi constatado que os compostos canabinóides não apresentou qualquer violação a Regra de Lipinski. Tanto o valor do número de doadores de ligação de hidrogênio, quanto o de aceptores, se enquadraram nessa regra, além disso, a massa molecular ficou dentro dos 500 dáltons e o LogP ficou abaixo de 5, confirmando que todos os compostos canabinóides analisados apresentará uma boa biodisponibilidade se ingerido pela via oral.

Nessa perspectiva, na tentativa de elucidar as afinidades e o potencial mecanismo de ação dos canabinóides, decidiu-se por realizar estudos de *docking* molecular para visualizar o modo de interação das moléculas escolhidas com os sítios enzimáticos relacionados ao mecanismo de ação de fármacos antibacterianos, de modo que propiciasse o encontro de novos candidatos a agentes antibacterianos.

O *docking* molecular desempenha um papel fundamental no processo de descoberta de fármacos, permitindo uma abordagem precisa e eficiente para identificar interações entre moléculas-alvo e compostos-candidatos. Através de simulações computacionais avançadas, o *docking* molecular avalia como um composto se encaixa na estrutura tridimensional do alvo proteico, prevendo possíveis interações e afinidades. Esta abordagem ganhou um impulso significativo nos últimos anos, com avanços em algoritmos de ancoragem, técnicas de modelagem molecular e aumento do poder computacional. Essas inovações permitiram uma seleção mais rápida e precisa de candidatos a fármacos, reduzindo custos e o tempo necessário para desenvolver novas terapias (Batista *et al.* 2022).

No arsenal terapêutico disponível para o tratamento de infecções bacterianas, alguns medicamentos agem por mecanismos diferentes, incluindo inibidores da biossíntese da parede, inibidores da síntese de proteínas, inibidores da produção de metabólitos essenciais e inibidores da DNA girase (Rodrigues *et al.*, 2024).

Sendo assim, para obter *insights* sobre o modo de ação dos canabinóides, foram realizados estudos contra as enzimas Dihidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS), DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT), Tirosil-tRNA sintetase (tRNA) (PDB ID: 1JIJ), D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF), Transglicosilase (TGS) (PDB

ID: 5ANZ) e 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26), que cobrem vários modos de ação possíveis de medicamentos antibacterianos.

A DHFR participa no processo de redução do ácido diidrofólico a ácido tetraidrofólico, uma molécula essencial na produção de bases nitrogenadas (Matos, 2016). A DG, também conhecida como Topoisomerase IIa, é uma isoforma enzimática presente apenas em bactérias onde sua inibição faz com que o DNA ocupe mais espaço dentro da bactéria, causando uma síntese descontrolada de RNA mensageiro e proteínas para causar a morte bacteriana (Silva, 2020). O TtRNA é uma proteína celular essencial, tendo em vista que atuam mediando a síntese proteica, assim, inibidores dessa proteína podem ser usados como antibióticos (Cordeiro, 2015). A TPD e a TGS são enzimas que participam da biossíntese da parede celular bacteriana (Terra; Silva, 2017; Sepulveda, 2021). E a 16S surgiu como um novo mecanismo de resistência contra aminoglicosídeos entre patógenos Gram-negativos pertencentes à família Enterobacteriaceae e microrganismos não fermentadores de glicose, incluindo espécies *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* (Araújo *et al.*, 2019).

A Tabela 2 mostra as informações sobre as estruturas cristalinas e valores de RMSD (*Root Mean Square Deviation*) para as poses obtidas por *redocking*, foram escolhidas 10 poses. O RMSD é utilizado para a validação do teste, no qual é confirmada quando a raiz quadrada do desvio quadrático médio entre a pose obtida pelo *redocking* e a pose original for menor que 2,0 Å (Alvarez; Costa; Vilarrasa, 2017).

**Tabela 2** - Informações sobre as estruturas cristalinas das enzimas e os valores do RMSD para as poses obtidas por *redocking*.

Códigos PDB	Macromoléculas	Espécies	Ligantes PDB	Resolução	RMSD
1DLS	Diidrofolato redutase (DHFR)	<i>Homo sapiens</i>	MTX	2.30 Å	0.77 Å
2XCT	DNA girase (DG)	<i>Staphylococcus aureus</i>	CPF	3.35 Å	2.01 Å
1JJJ	Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA)	<i>Staphylococcus aureus</i>	629_401	3.20 Å	1.17 Å
1CEF	Transpeptidase (TPD)	<i>Streptomyces sp.</i>	CEF	1.76 Å	1.91 Å
5ANZ	Transglicosilase (TGS)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PEG	1.61 Å	0.97 Å

8H26	16S rRNAmetiltransferase (16S)	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAH	1.50 Å	0.67 Å
------	-----------------------------------	------------------------------	-----	--------	--------

**Legenda:** PDB = Protein Data Bank; RMSD = *Root Mean Square Deviation*.

**Fonte:** Autoria própria, 2024.

Conforme disposto na Tabela 2, a validação do teste foi confirmada para as poses obtidas por *redocking*, tendo em vista que o valor de RMSD entre a pose obtida pelo *redocking* e a pose original foi menor ou igual a 2,0 Å em todas as moléculas testadas.

Os resultados obtidos após o *docking* molecular estão dispostos na Tabela 3, expressos em energia de ligação (Kcal.mol<sup>-1</sup>) indicando as melhores poses geradas e visualizadas no *software Discovery Studio*.

**Tabela 3 - MolDock scores (Kcal.mol<sup>-1</sup>) para as enzimas estudadas.**

Compostos Canabinóides	DHFR	DG	TtRNA	TPD	TGS	16S
Δ <sup>9</sup> -THC	-128.53	-76.04	-131.81	-99.26	-93.09	-118.55
Δ <sup>8</sup> -THC	-118.88	-31.37	-135.15	-88.51	-89.77	-97.85
Canabitriol	-126.62	-47,22	-119.82	-103.28	-85.66	-100.54
Canabinol	-129,26	-54,84	-133.51	-101.85	-93.46	-101.32
Canabielsoin	-134,17	-56.54	-126.03	-105.81	<b>-103.52</b>	-121.76
Canabidiol	<b>-139,43</b>	-59.55	-119.33	-103.48	-96.88	-115.06
Canabicrome no	-130,91	<b>-104.24</b>	<b>-139.34</b>	<b>-117.21</b>	-102.54	-113.56
Canabiciclol	-131.35	-30.50	-127.44	-100.45	-96.03	-110.87
Canabigenol	-133.42	-80.32	-136.43	-103.79	-91.66	<b>-125.70</b>
Canabinodiol	-135.34	-48.32	-104.78	-102.33	-91.21	-111.54
Cloranfenicol	<b>-120.73</b>	<b>-97.98</b>	<b>-125.06</b>	<b>-104.07</b>	<b>-92.66</b>	<b>-110.93</b>
MTX	<b>-149.65</b>	-	-	-	-	-
CPF	-	<b>-123.77</b>	-	-	-	-
629_401	-	-	<b>-118.77</b>	-	-	-
CEF	-	-	-	<b>-115.32</b>	-	-
PEG	-	-	-	-	<b>-108.87</b>	-
SAH	-	-	-	-	-	<b>-132.93</b>

**Legenda:** ■ Compostos canabinóides analisados ■ Fármaco controle ■ Ligantes das estruturas cristalográficas de cada proteína.

**Fonte:** Autoria própria, 2024.

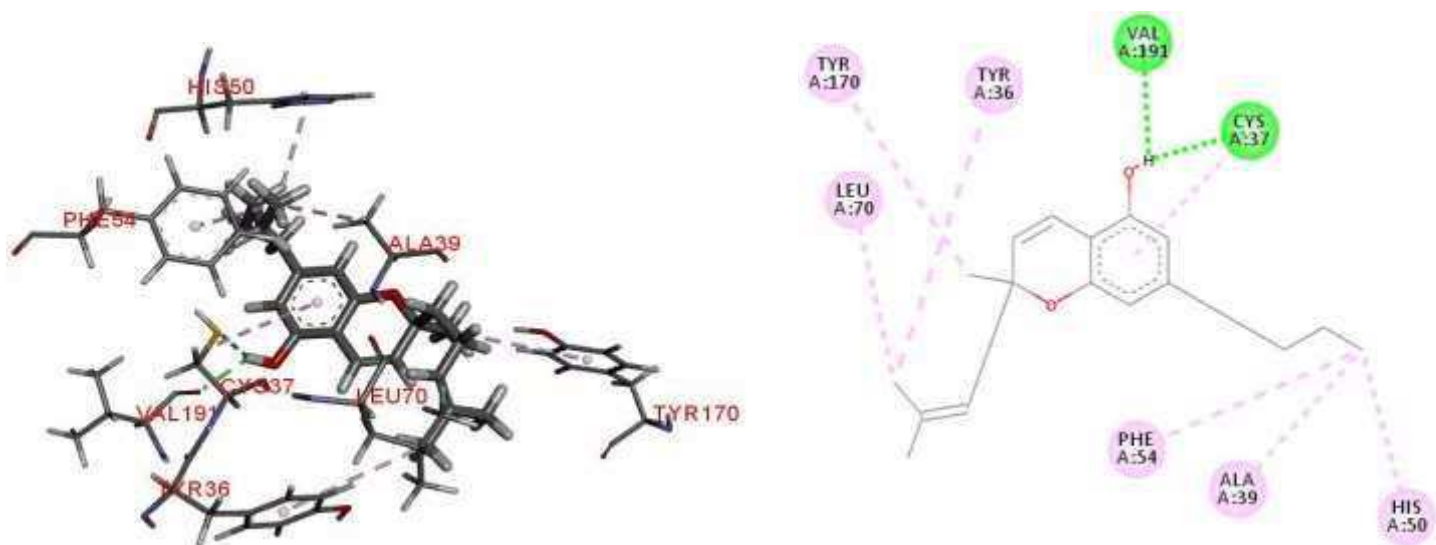
O fármaco-controle utilizado foi o Cloranfenicol para realizar uma comparação entre um fármaco já amplamente usado na prática clínica e os metabólicos secundários canabinóides analisados. O Cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro usado no tratamento de diversas doenças bacterianas. Ele apresenta eficácia contra uma ampla

variedade de microrganismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese proteica bacteriana, se ligando na subunidade 50S do ribossomo, ocasionando, assim, a interrupção do crescimento e reprodução desses organismos (Alves; Umbelino; Marquez, 2013).

Os melhores valores de afinidades encontrados para os metabólicos secundários canabinóides testados foram obtidos para a enzima TtRNA, mostrando que o mecanismo de ação dos referidos compostos pode ser a inibição desta enzima, causando falha na síntese de proteínas na bactéria, lembrando que o TtRNA desempenha papel central na montagem de aminoácidos em cadeias polipeptídicas. Eles catalisam a esterificação específica de um determinado aminoácido em seu tRNA correspondente através de uma reação em duas etapas. Na primeira etapa, o aminoácido específico e substratos de ATP são reconhecidos. Em seguida, eles são convertidos em um intermediário aminoacil-adenilato reativo (aa-AMP) na presença de íons magnésio. Na próxima etapa, a porção de aminoácido do aa-AMP é transferido para o terminal 3'-CCA do tRNA cognato. Esta função enzimática é crucial para a fidelidade da síntese de proteínas, na qual o código genético é traduzido na sequência de aminoácidos (Cordeiro, 2015).

Dessa forma, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com TtRNA, que apresentaram os melhores escores foram o canabicromeno (-139.34 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabigenol (-136.43 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o  $\Delta^8$ -THC (-135.15 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabinol (-133.51 Kcal.mol<sup>-1</sup>). A Figura 8 mostra as interações realizadas pelo composto canabinóide canabicromeno com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 8** - Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JIJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

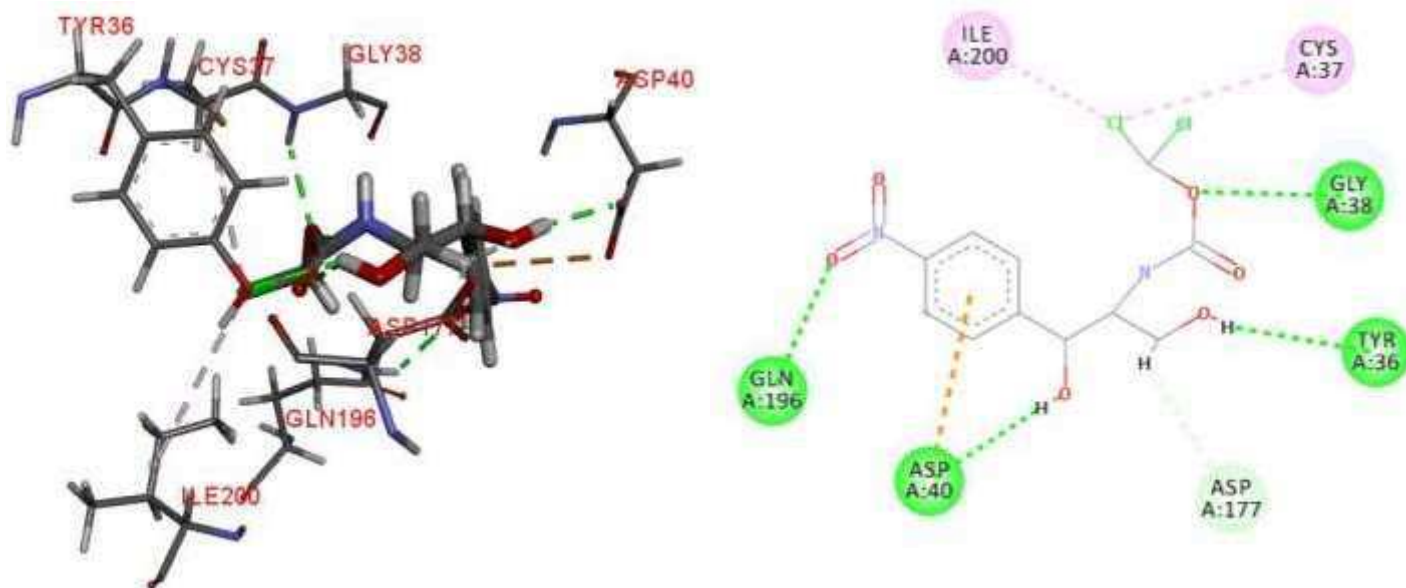


**Legenda:** ■ Interação de Hidrogênio ■ Alquila ■ Pi-Alquila  
 Resíduos de aminoácidos: Val (Valina), Cis (Cisteína), Tir (Tirosina), Leu (Leucina), Phe (Fenilalanina), Ala (Alanina), His (Histidina).  
**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer, 2024.*

As interações observadas entre o metabólico secundário canabinóide canabicromeno e a enzima TtRNA foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos cisteína (Cis) 37 e a valina (Val) 191 com a hidroxila fenólica e interação hidrofóbica entre o anel aromático e a cisteína (Cis) 37. Além disso, é possível visualizar interações hidrofóbicas do tipo alquila entre a tirosina (Tir) 36 e a leucina (Leu) 70 com hidrocarbonetos alifáticos insaturados (alcenos) e entre a tirosina (Tir) 170 com uma metila. Ademais, existem interações hidrofóbicas do tipo pi-alquila com a alanina (Ala) 39, histidina (His) 50 e a fenilalanina (Phe) 54 com o grupo hidrocarboneto alifático saturado (alcano) ligado ao fenol.

A Figura 9 demonstra as interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 9** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima Tirosil-tRNA sintetase (TtRNA) (PDB ID: 1JJJ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Alquila ■ Pi-Ânion ■ Interação entre carbono e hidrogênio.  
 Resíduos de aminoácidos: Gli (Glicina), Tir (Tirosina), Asp (Aspartato), Gln (Glutamina), Ile (Isoleucina), Cis (Cisteína), Asp (Aspartato).  
**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer, 2024.*

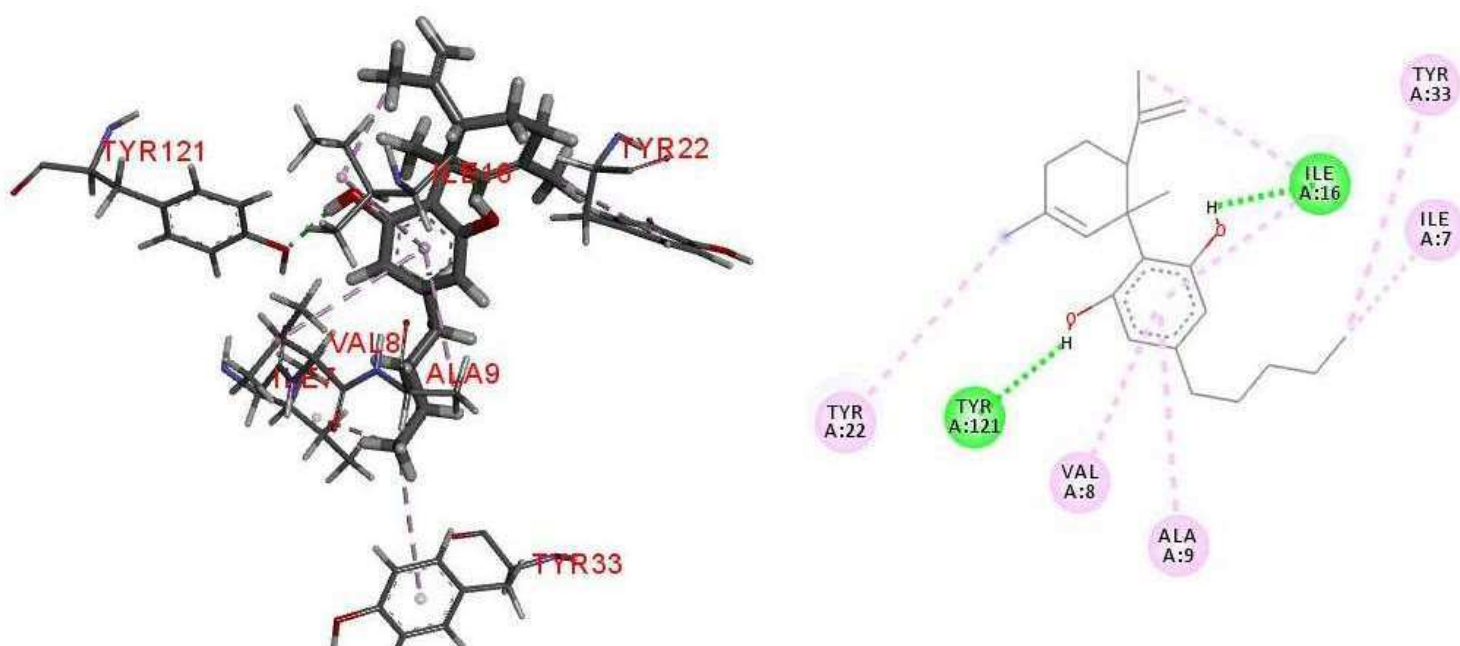


As interações visualizadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima TtRNA foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos tirosina (Tir) 36 e aspartato (Asp) 40 com a hidroxila, entre a glicina (Gli) 38 e o grupo éster e entre a glutamina (Gln) 196 e o grupo amina aromático. O aminoácido aspartato (Asp) 40 realiza uma interação pi-ânion com o anel aromático. Ademais, existe interações do tipo alquila entre os aminoácidos cisteína (Cis) 37 e isoleucina (Ile) 200 e interação do tipo carbono e hidrogênio com o aminoácido aspartato (Asp) 177.

Além disso, foram observados valores de afinidades entre as substâncias testadas com a enzima DHFR, que participa da inibição do metabolismo do folato. No metabolismo do folato, a enzima diidrofolato redutase (DHFR) catalisa a redução do diidrofolato a tetraidrofolato. Este metabólito é essencial para a biossíntese de DNA e proteínas. Portanto, o desenvolvimento de novos antagonistas da diidrofolato redutase tem sido considerado como uma boa estratégia para melhorar o tratamento das doenças infecciosas bacterianas (Matos, 2016).

Desse modo, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com DHFR, que apresentaram os melhores escores foram o canabidiol (-139,43 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabinodiol (-135.34 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabielsoin (-134,17 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabigenol (-133.42 Kcal.mol<sup>-1</sup>). Na Figura 10 é possível observar as interações realizadas pelo composto canabinóide canabidiol com a enzima diidrofolato redutase e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 10** - Interações realizadas pelo canabidiol com a enzima diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Interações hidrofóbicas (Alquila e Pi-Alquila)

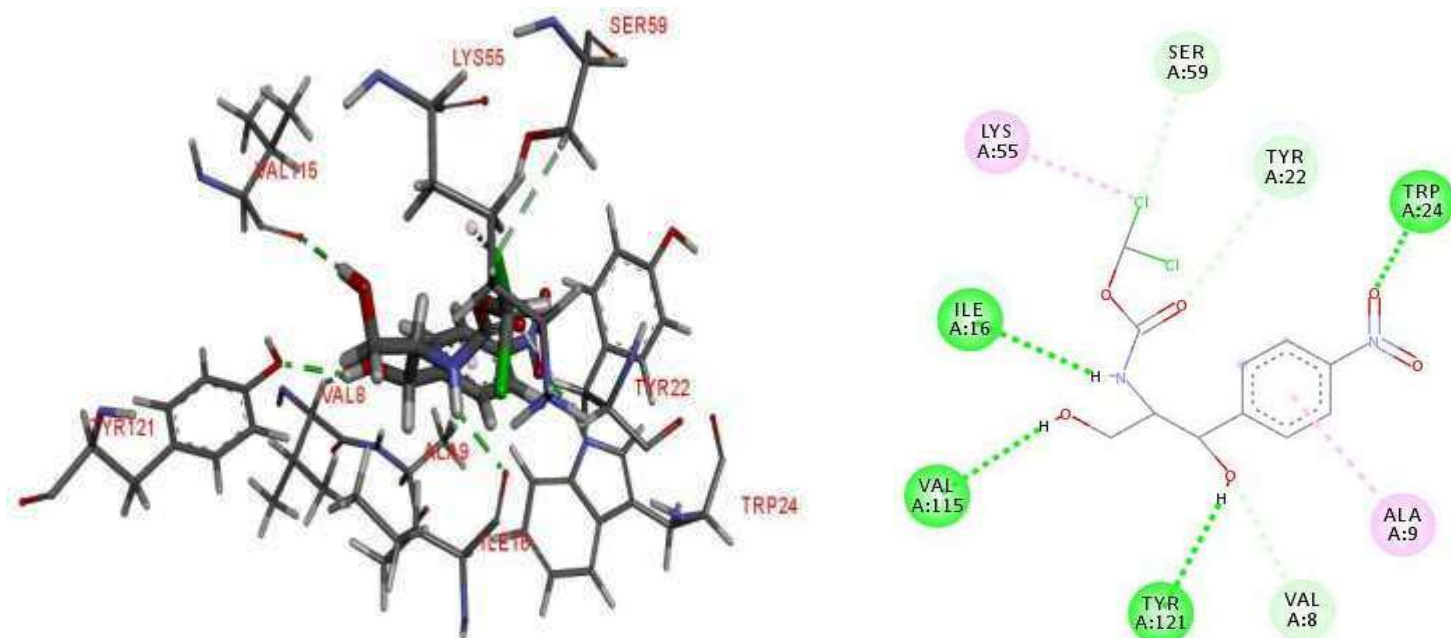
Resíduos de aminoácidos: Ile (Isoleucina), Tir (Tirosina), Val (Valina) e Ala (Alanina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer*, 2024.

As interações observadas entre o metabólico secundário canabinóide canabidiol e a enzima DHFR foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos isoleucina (Ile) 16 e a tirosina (Tir) 121 e o fenol e interação hidrofóbica entre o fenol e os aminoácidos valina (Val) 8, a alanina (Ala) 9 e a isoleucina (Ile) 16. Ademais, é possível observar interações hidrofóbicas do tipo alquila e do tipo pi-alquila entre os aminoácidos isoleucina (Ile) 7 e tirosina (Tir) 33 e os hidrocarbonetos alifáticos saturados (alcanos) ligado ao fenol. Além disso, a valina (Val) 8, a alanina (Ala) 9 e a isoleucina (Ile) 16 realizam interações hidrofóbicas com o fenol. Também realizam interações hidrofóbicas a isoleucina (Ile) 16 com metila e a tirosina (Tir) 22 com metila.

A Figura 11 demonstra as interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima diidrofolato redutase (DHFR) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 11** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima diidrofolato redutase (DHFR) (PDB ID: 1DLS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Alquila ■ Pi-Alquila ■ Interação entre carbono e hidrogênio.

Resíduos de aminoácidos: Ile (Isoleucina), Val (Valina), Tir (Tirosina), Trp (Triptofano), Lis (Lisina), Ala (Alanina) e Ser (Serina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer*, 2024.

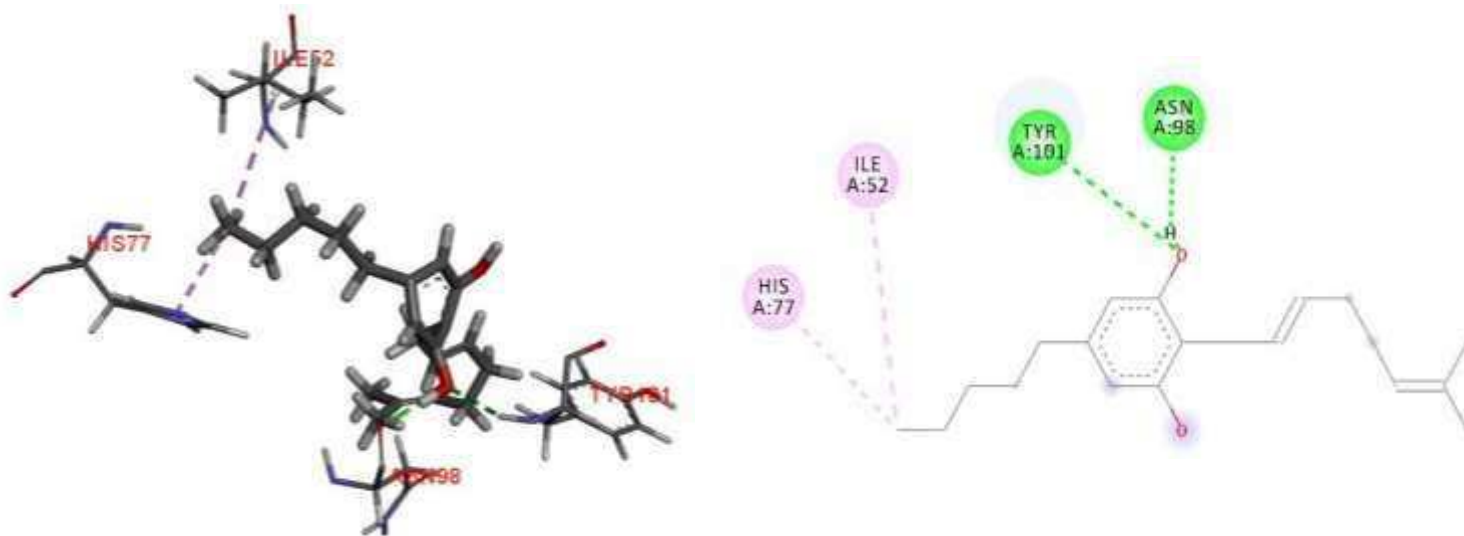


As interações visualizadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima DHFR foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos correspondentes isoleucina (Ile) 16 com o grupo amida, triptofano (Trp) 24 grupo nitro aromático, valina (Val) 115 com o grupo hidroxila e a tirosina (Tir) 121 com o grupo hidroxila. O aminoácido lisina (Lis) 55 realiza uma interação hidrofóbica do tipo alquila com o cloreto e o aminoácido alanina (Ala) 9 realiza uma interação hidrofóbica do tipo pi-alquila com o anel aromático. Além disso, existe interação do tipo ligação entre carbono e hidrogênio com os aminoácidos valina (Val) 8 e o grupo hidroxila, tirosina (Tir) 22 com a carbonila e serina (Ser) 59 com o grupo cloreto.

Valores de afinidades entre os compostos testados com a enzima 16S, também, foram observados, na qual atua em um mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos. Os aminoglicosídeos são uma classe de antibióticos que desempenham um papel fundamental no tratamento antimicrobiano de bacilos Gram-negativos multirresistentes, especialmente em combinação com  $\beta$ -lactâmicos. A modificação do RNA 16S ribossomal por metiltransferases é um mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos que, juntamente com a ocorrência de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenêmicos (CRE), tornou-se uma preocupação clínica. Nesse contexto, entre os mecanismos de resistência contra aminoglicosídeos, o mais comum em Enterobacteriaceae é a inativação enzimática desses antibióticos por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs). Além dos AMEs, as novas 16S-RMTases adquiridas demonstraram conferir altos níveis de resistência contra aminoglicosídeos clinicamente importantes como a amicacina, a gentamicina e a tobramicina (Araújo *et al.*, 2019).

Assim, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com 16S, que apresentaram os melhores escores foram o canabigenol (-125.70 (Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabielsoin (-121.76 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o  $\Delta^9$ -THC (-118.55 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabidiol (-115.06 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabicitrolol (-110.87 Kcal.mol<sup>-1</sup>). As interações realizadas pelo composto canabinóide canabicitrolol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) e os resíduos de aminoácidos correspondentes, podem ser visualizadas na Figura 12.

**Figura 12** - Interações realizadas pelo composto canabicitolol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



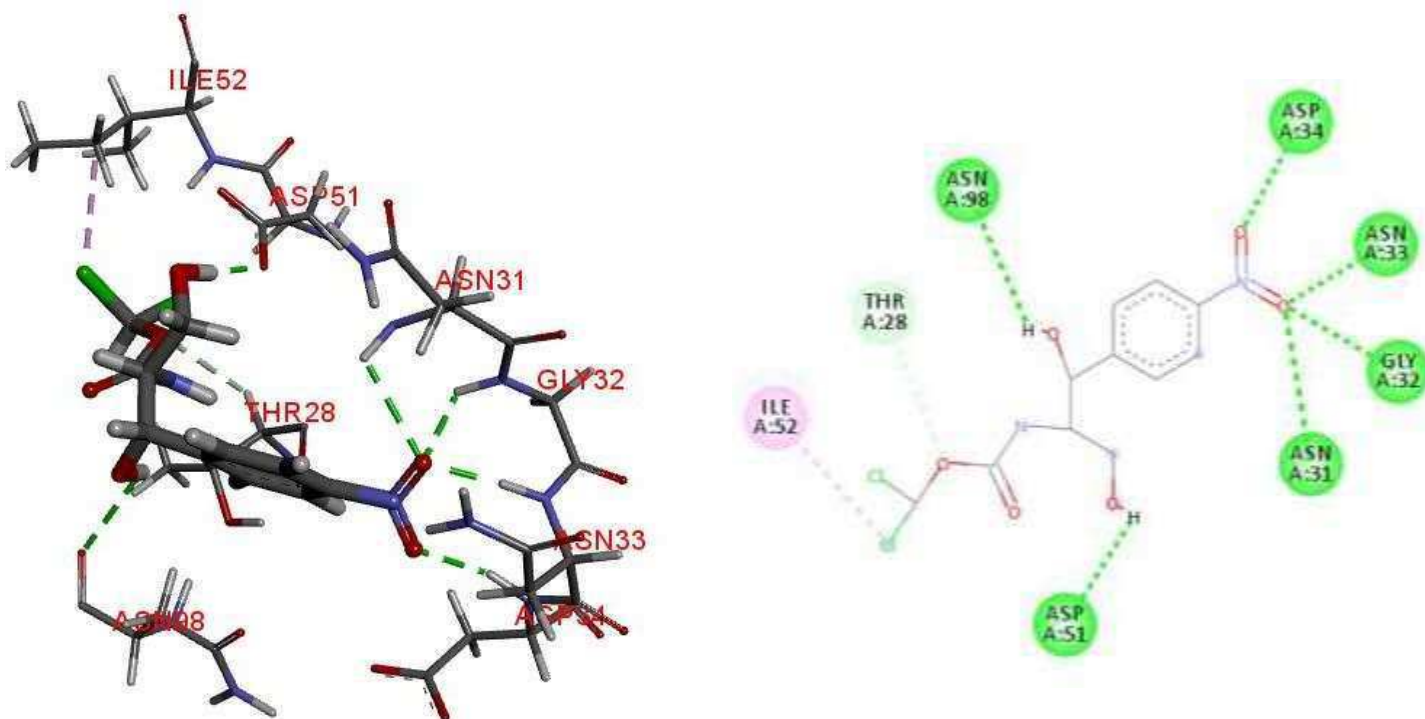
**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio de aminoácidos: Tir (Tirosina), Asn (Asparagina), Ile (Isoleucina) e His (Histidina). ■ Interações hidrofóbicas (Alquila e Pi-Alquila) (Tirosina), Asn (Asparagina), Ile (Isoleucina) e His (Histidina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer*, 2024.

As interações visualizadas entre o metabólico secundário canabinóide canabicitolol e enzima 16S foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos asparagina (Asn) 98 e tirosina (Tir) 101 com o fenol e interações hidrofóbicas do tipo alquila e do tipo pi-alquila entre os aminoácidos isoleucina (Ile) 52 e histidina (His) 77 com os hidrocarbonetos alifáticos saturados (alcanos) ligado ao fenol.

As interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) e os resíduos de aminoácidos correspondentes, podem ser observadas na Figura 13.

**Figura 13** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima 16S rRNAmetiltransferase (16S) (PDB ID: 8H26) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Interação hidrofóbica (Alquila) ■ Interação entre carbono e hidrogênio.  
Resíduos de aminoácidos: Asn (Asparagina), Asp (Aspartato), Gli (Glicina), Ile (Isoleucina) e Thr (Treonina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares* *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

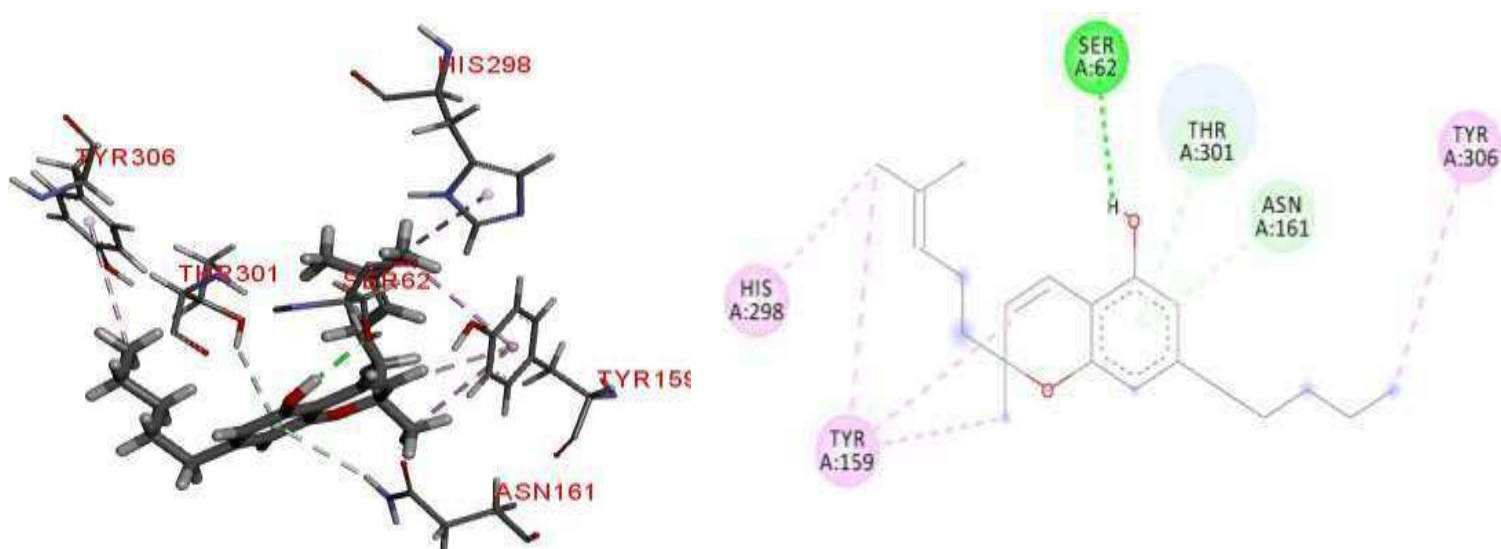
As interações visualizadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima 16S foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos asparagina (Asn) 31 e 33, glicina (Gli) 32 e aspartato (Asp) 34 com grupo amina aromático (benzenoamina), a aspartato (Asp) 51 com o grupo hidroxila e a asparagina (Asn) 98 com o grupo hidroxila. O aminoácido isoleucina (Ile) 52 realiza interação hidrofóbica do tipo alquila com o cloreto e, ainda, existe interação do tipo ligação entre carbono e hidrogênio com o aminoácido treonina (Thr) 28 com grupo éster.

Os metabólicos secundários testados apresentaram valores de afinidades com a enzima TPD, na qual atua na síntese da parede celular bacteriana. A parede celular bacteriana é constituída por peptideoglicano, um heteropolímero formado por cadeias extensas de polissacarídeos e peptídeos. A polimerização do lipídeo II catalisada pela enzima transglicosilase produz o peptideoglicano imaturo, constituído de cadeias longas de polissacarídeos, os quais são transversalmente ligados por transpeptidases formando

complexos de peptídeo-polissacarídeo onde o aminoácido final do pentapeptídeo é removido para formar o peptideoglicano maduro. Assim, a enzima TPD catalisa a síntese da ligação cruzada dos peptideoglicanos, no qual é fundamental para a formação da parede celular bacteriana (Terra; Silva, 2017).

Dessa maneira, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com TPD, que apresentaram os melhores escores foram o canabicromeno (-117.21 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabielsoin (-105.81 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabigenol (-103.79 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabidiol (-103.48 Kcal.mol<sup>-1</sup>). Na Figura 14 é possível observar as interações realizadas pelo composto canabinóide canabicromeno com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 14** - Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio      ■ Interação hidrofóbica (Pi-Alquila)      ■ Ligação de hidrogênio do doador Pi.  
Resíduos de aminoácidos: Ser (Serina), Thr (Treonina), Asn (Asparagina), His (Histidina) e Tir (Tirosina).

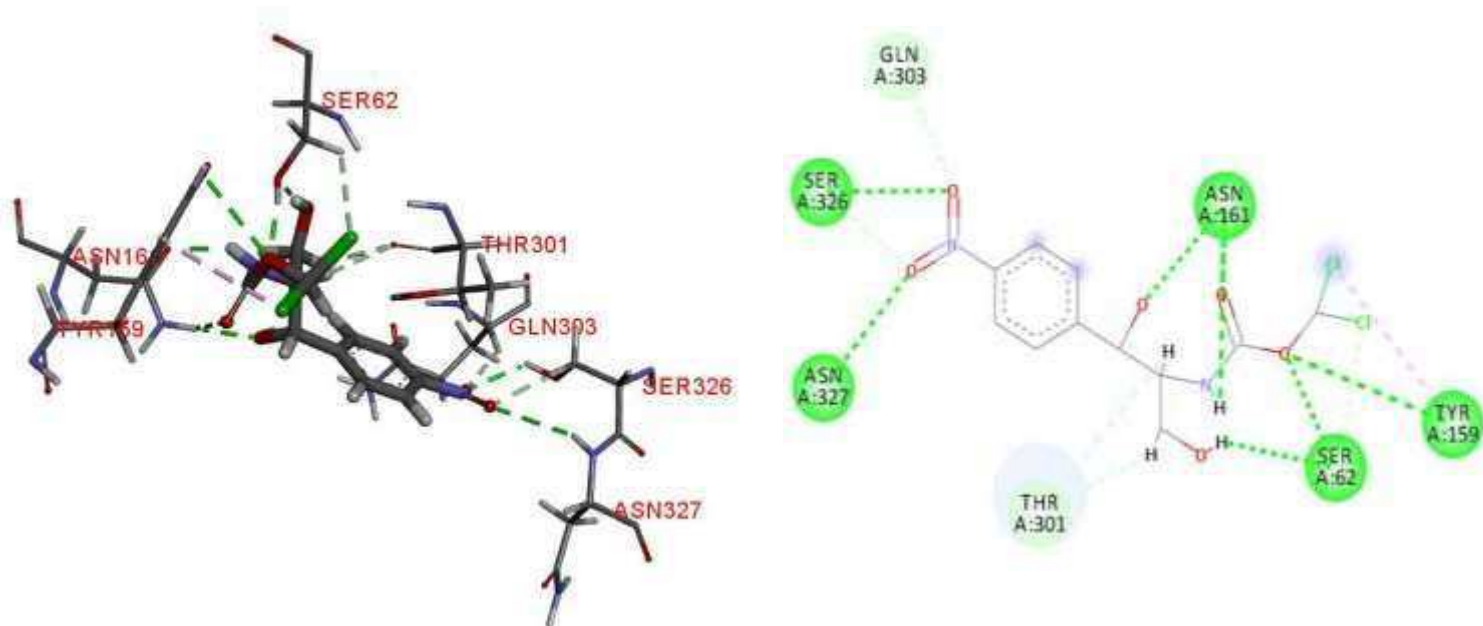
**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos softwares *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

As interações visualizadas entre o metabólico secundário canabinóide canabicromeno e a enzima TPD foram ligações de hidrogênio entre a serina (Ser) 62 e o fenol e interações hidrofóbicas do tipo pi-alquila com os aminoácidos tirosina (Tir) 159 que se liga em pontos na molécula do canabicromeno. A histidina (His) 298, também realiza interações hidrofóbicas com a metila. O aminoácido tirosina (Tir) 306 realiza interações hidrofóbicas com o hidrocarboneto alifático saturado (alcano) ligado ao fenol.

Ademais, existe ligação de hidrogênio do doador pi com os aminoácidos asparagina (Asn) 161, que faz ligação com o fenol e a treonina (Thr) 301.

Na Figura 15 visualiza-se as interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 15** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase (TPD) (PDB ID: 1CEF) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Interação hidrofóbica (Pi-Alquila) ■ Interação entre carbono e hidrogênio.  
Resíduos de aminoácidos: Ser (Serina), Asn (Asparagina), Tir (Tirosina), Gln (Glutamina) e Thr (Treonina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares Molegro Virtual Docker e Discovery Studio Visualizer*, 2024.

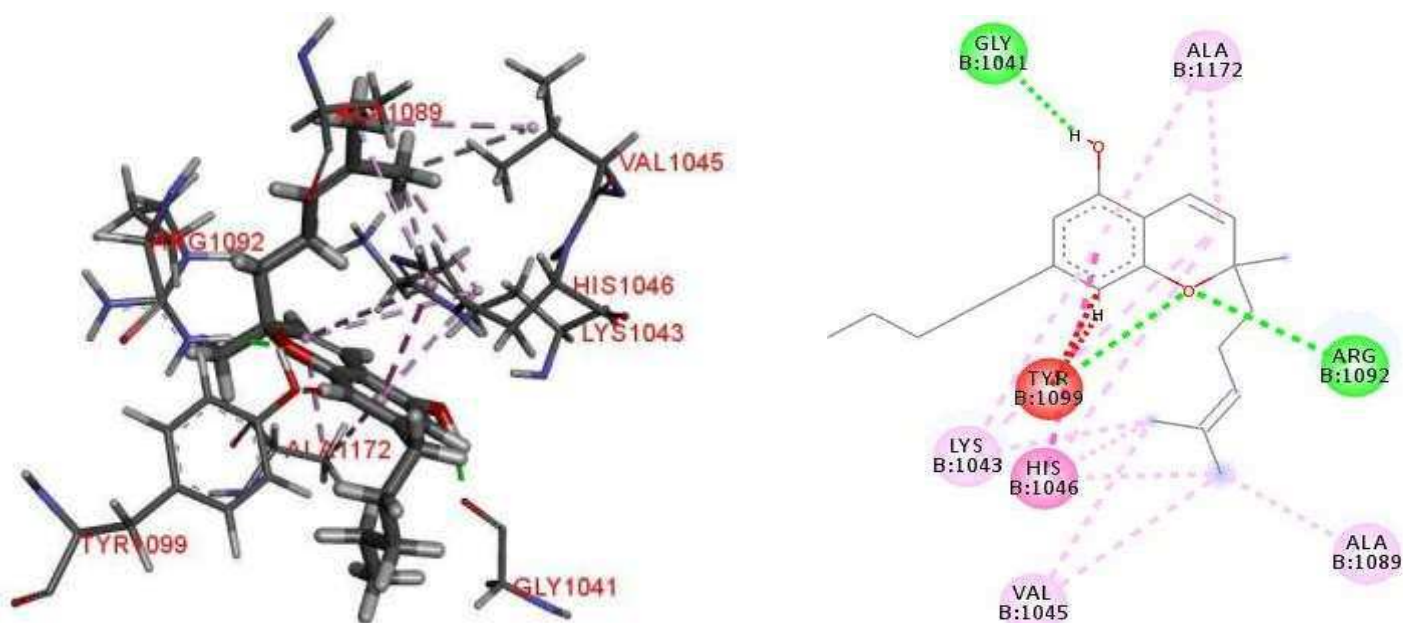
As interações visualizadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima TPD foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos serina (*Ser*) 62 com o grupo éster e o grupo hidroxila, a tirosina (*Tir*) 159 com o grupo éster, a asparagina (*Asn*) 161 realiza interações hidrofóbicas e serina (*Ser*) 326 e a asparagina (*Asn*) 327 com o grupo nitroaromático. O aminoácido treonina (*Thr*) 301 realiza interações hidrofóbicas.

A enzima DNA girase (DG), na qual é essencial à sobrevivência bacteriana, apresentou valores de afinidades com as substâncias testadas. A DNA girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa, inibindo essa enzima, a molécula de DNA passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria e suas extremidades livres

determinam a síntese descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, provocando a morte das bactérias (Silva, 2010).

Nessa perspectiva, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com DNA girase (DG), que apresentaram os melhores escores foram o canabicromeno (-104.24 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabigenol (-80.32 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o Δ<sup>9</sup>-THC (-76.04 Kcal.mol<sup>-1</sup>). A Figura 16 mostra as interações realizadas pelo composto canabinóide canabicromeno com a enzima DNA girase (DG) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 16** - Interações realizadas pelo canabicromeno com a enzima DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio      ■ Interações hidrofóbicas (Alquila e Pi-Alquila)  
■ Pi-pi empilhado      ■ Interação desfavorável

Resíduos de aminoácidos: Gli (Glicina), Arg (Arginina), Ala (Alanina), Lis (Lisina), Val (Valina), His (Histidina) e Tir (Tirosina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos softwares *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

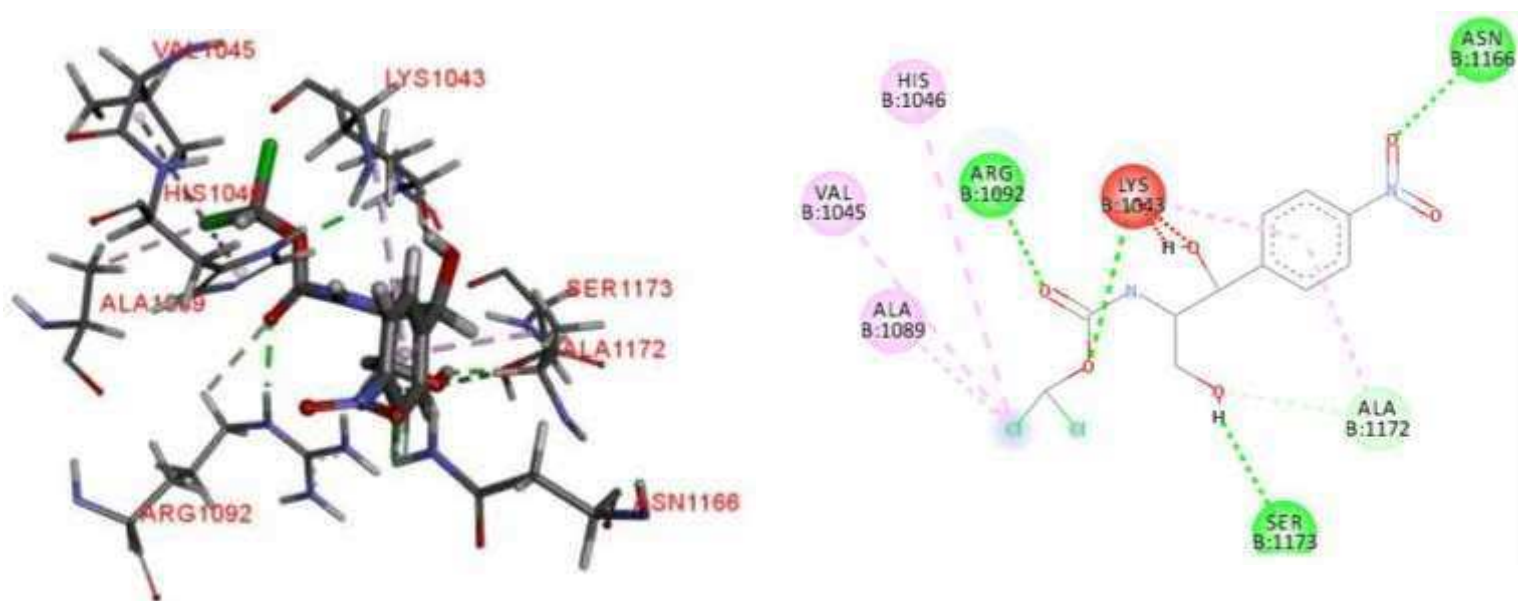
As interações visualizadas entre o metabólico secundário canabinóide canabicromeno e a enzima DG foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos glicina (Gli) 1041 com o fenol e a arginina (ARG) 1092 com o oxigênio do anel. Os aminoácidos lisina (Lis) 1043, valina (Val) 1045, alanina (Ala) 1089 e 1172 realizam interações



hidrofóbicas do tipo alquila e do tipo pi-alquila. Ainda, existe uma ligação do tipo pi-pi empilhado com o aminoácido histidina (His) 1046.

Na Figura 17 observa-se as interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima DNA girase (DG) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 17** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima DNA girase (DG) (PDB ID: 2XCT) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Interações hidrofóbicas (Alquila e Pi-Alquila)

■ Interação entre carbono e hidrogênio ■ Interação desfavorável

Resíduos de aminoácidos: Asn (Asparagina), Arg (Arginina), Ser (Serina), His (Histidina), Val (Valina), Ala (Alanina) e Lis (Lisina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos *softwares* *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

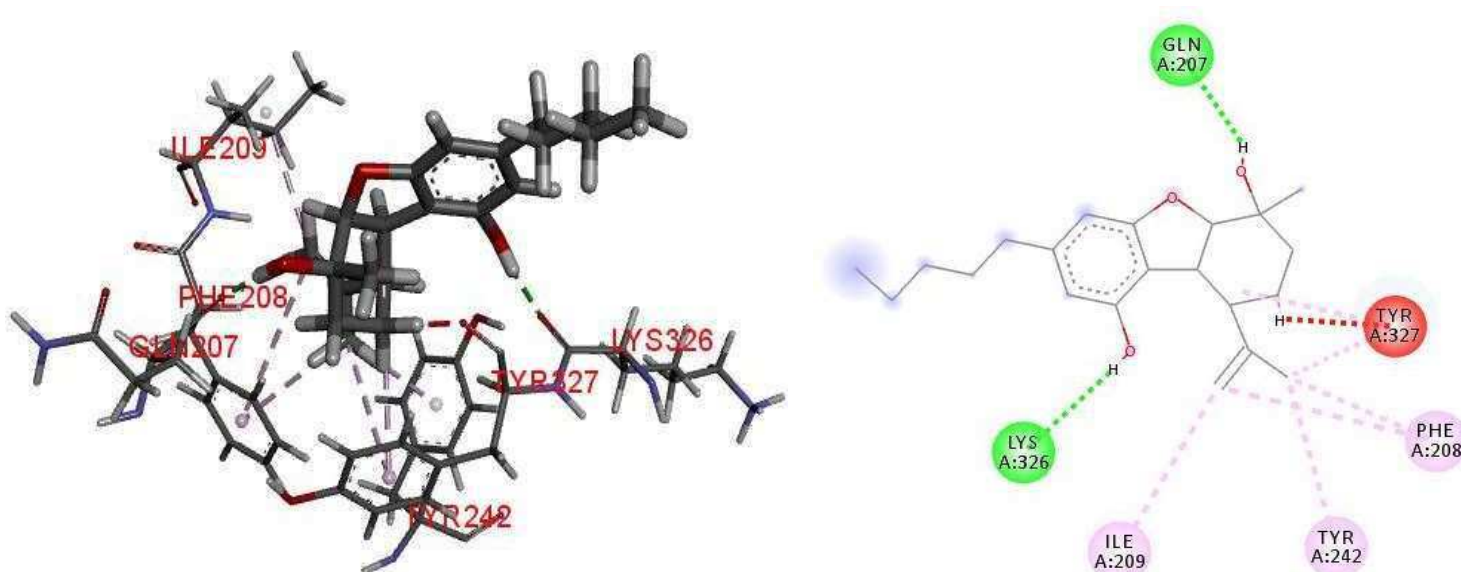
As interações observadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima DG foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos arginina (Arg) 1092 e o grupo éster, a asparagina (Asn) 1166 com o grupo amina aromático (benzenoamina) e a serina (Ser) 1173 com grupo hidroxila. Os aminoácidos valina (Val) 1045, histidina (His) 1046 e alanina (Ala) 1089 realizam interações hidrofóbicas do tipo alquila e pi-alquila com o grupo cloreto. A interação entre carbono e hidrogênio acontece com o aminoácido alanina (Ala) 1172 e o grupo hidroxila.

Ademais, a enzima transglicosilase (TGS), que atua na síntese da parede celular bacteriana, apresentou afinidades com os compostos testados. Essa enzima catalisa as reações de transglicosilação necessárias para a biossíntese da parede celular bacteriana

(Sepulveda, 2021). Desse modo, as principais interações das melhores poses dos canabinóides complexados com TGS, que apresentaram os melhores escores foram o canabielsoin (-103.52 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabicromeno (-102.54 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabidiol (-96.88 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabinol (-93.46 Kcal.mol<sup>-1</sup>).

Na Figura 18 é possível observar as interações realizadas pelo composto canabinóide canabielsoin com a enzima transglicosilase (TGS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 18** - Interações realizadas pelo composto canabielsoin com a enzima transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio      ■ Interações hidrofóbicas (Alquila e Pi-Alquila)  
■ Interação desfavorável

Resíduos de aminoácidos: Gln (Glutamina), Lis (Lisina), Ile (Isoleucina), Tir (Tirosina), Phe (Fenilalanina).

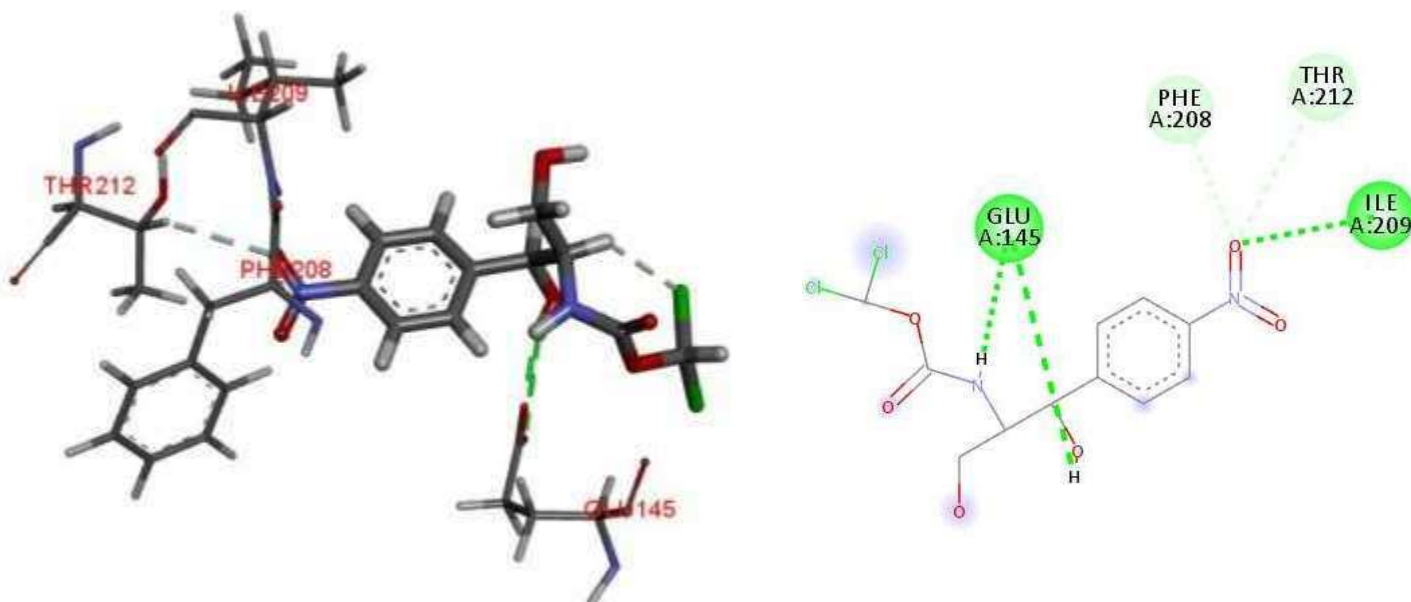
**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos softwares *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

As interações visualizadas entre o metabólico secundário canabinóide canabielsoin e a enzima TGS foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos glutamina (Gln) 207 com o grupo hidroxila e a lisina (Lis) 326 com o grupo fenol. As interações hidrofóbicas do tipo alquila e do tipo pi-alquila são realizadas com os aminoácidos fenilalanina (Phe) 208, isoleucina (Ile) 209 e tirosina (Tir) 242.



Na Figura 19 observa-se as interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima transglicosilase (TGS) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.

**Figura 19** - Interações realizadas pelo fármaco controle Cloranfenicol com a enzima transglicosilase (TGS) (PDB ID: 5ANZ) e os resíduos de aminoácidos correspondentes.



**Legenda:** ■ Interação de hidrogênio ■ Interação entre carbono e hidrogênio  
Resíduos de aminoácidos: Glu (Glutamato), Ile (Isoleucina), Phe (Fenilalanina) e Thr (Treonina).

**Fonte:** Autoria própria, com base na realização de *docking* molecular por meio dos softwares *Molegro Virtual Docker* e *Discovery Studio Visualizer*, 2024.

As interações observadas entre o fármaco controle Cloranfenicol e a enzima TGS foram ligações de hidrogênio entre os aminoácidos glutamato (Glu) 145 com o grupo éster e o grupo hidroxila e isoleucina (Ile) 209 com o grupo nitroaromático e a interação entre carbono e hidrogênio ocorre com os aminoácidos alanina fenilalanina (Phe) 208 e treonina (Thr) 212 com grupo nitroaromático.

Com base nos resultados dos testes de *docking* molecular utilizando os metabólicos secundários canabinóides, verificou-se que a enzima TtRNA é o alvo mais provável para as moléculas no presente estudo, foi realizada a comparação das principais interações com aquelas do ligante cristalográfico depositado no *Protein Data Bank* (PDB), para a observação dos pontos para possíveis otimizações moleculares. Dessa forma, foi possível observar que o ligante cristalográfico 629\_401 é uma molécula que possui muitos grupos doadores de ligações de hidrogênio que fazem interações efetivas com os resíduos de aminoácidos tirosina (Tir) 36 e 170, glicina (Gli) 49, histidina (His) 50, aspartato (Asp) 80 e glutamina (Gln) 196, indicando que este é um fator fundamental

para melhores respostas de interação neste alvo. Evidenciando o potencial terapêutico dos componentes da *Cannabis sativa* Linnaeus, principalmente os canabinóides canabicromeno, canabidiol, canabigenol e o canabielsoin, nos quais apresentaram os melhores resultados no presente estudo, conforme visualizado na Tabela 3.

Corroborando com os resultados encontrados por Blaskovich *et al.* (2021) em seu estudo, no qual avaliou o potencial antimicrobiano do canabidiol, verificando que o canabidiol possui atividade antimicrobiana com potencial utilidade clínica contra uma gama diversificada de mais de 20 tipos de bactérias Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* (Blaskovich *et al.*, 2021).

Além disso, também, foi evidenciando a propriedade antibacteriana do extrato da *Cannabis sativa* contra bactérias Gram-negativas como a *Escherichia coli*, o *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumoniae*, no estudo realizado por Suman *et al.* (2022), desenvolvido com nanopartículas de prata biossintetizadas usando o extrato de raízes de *Cannabis sativa* (Suman *et al.* (2022)).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados encontrados no presente trabalho, observou-se que todos os metabólicos secundários canabinóides analisados atenderam às especificações das regras de Lipinski, evidenciando moléculas com atributos desejáveis no que diz respeito à absorção e permeabilidade em membranas biológicas, dessa forma, estas predições apresentaram bons candidatos a fármacos.

Além disso, verificou-se uma atividade antibacteriana promissora dos metabólicos secundários canabinóides, nos quais se destacaram o canabicromeno (-139,34 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabigenol (-136,43 Kcal.mol<sup>-1</sup>), o canabielsoin (-126,03 Kcal.mol<sup>-1</sup>) e o canabidiol (-119,33 Kcal.mol<sup>-1</sup>), nos quais apresentaram os melhores resultados, sendo a enzima TtRNA o alvo mais provável para os metabólicos secundários canabinóides no presente estudo, evidenciado pelas interações de hidrogênios no momento da ancoragem do ligante e da enzima no *docking* molecular, configurando-se como uma repercussão importante, tendo em vista a necessidade de se encontrar produtos naturais com atividades antibacterianas, em virtude da resistência bacteriana aos antibióticos convencionais.

Desse modo, a fitoterapia se mostra como uma alternativa eficaz para o tratamento da infecção bacteriana, possuindo menos efeitos adversos como vantagem quando comparado com os medicamentos sintéticos, utilizados para combater essa enfermidade.

Adicionalmente, sugere-se a realização de mais estudos neste âmbito, para se conhecer de forma mais aprofundada o potencial terapêutico dos metabólicos secundários canabinóides, em especial a sua ação antibacteriana *in vitro*.

## REFERÊNCIAS

- ABICHABKI, Nathália de Lima Martins. **Atividade antibacteriana do canabidiol: potencial reposicionamento e combinação com polimixina B contra bactérias multidroga-resistentes**. 2022. 93 f. Dissertação (Mestre em Biociências e Biotecnologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.
- ABRANTES, Jaime Antônio; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Bacterial resistance to antimicrobials: a review of the main species involved in infectious processes. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v.53, n.3, p.219-223, 2021.
- ALVAREZ, Alejandro Castro; COSTA, Anna M.; VILARRASA, Jaume. The Performance of Several Docking Programs at Reproducing Protein–Macrolide-Like Crystal Structures. **Molecules**, v.22, n.1, 2017.
- ALVES, Jaqueline Cavalcante; UMBELINO, Lucas Alexandre; MARQUEZ, Carolinne de Oliveira. A Interferência do Consumo de Álcool na Efetividade da Farmacoterapia com Antibióticos. **Research, Society and Development**, v. 12, n.13, 2023.
- AMINOV, Rustam. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. **Frontiers in Microbiology**, v.1, 2010.
- ANDRADE, Carolina Horta; TROSSINI, Gustavo Henrique Goulart; FERREIRA; Elizabeth Igne. Modelagem Molecular no Ensino de Química Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.7, n.1, 2010.
- ANDRADE, Leonardo Neves de; DARINI, Ana Lúcia da Costa. **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos**. Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI – CM – FMRP-USP, 2016.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Ministério da Saúde. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2024.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. Ministério da Saúde. Brasília, 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327\\_09\\_12\\_2019.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf). Acesso em: 21 set. 2023.
- ARAÚJO, Hemanoel Passarelli. Molecular epidemiology of 16S rRNA methyltransferase in Brazil: RmtG in *Klebsiella aerogenes* ST93 (CC4). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.91, n.1, 2019.
- ÅRDAL, Christine *et al.* Antibiotic Development — Economic, Regulatory and Societal Challenges. **Nature Reviews Microbiology**, v.18, p.267-274, 2019.

ASCENÇÃO, Marina Doles; LUSTOSA, Victor Rodrigues; SILVA, Ledismar José da. Canabinoides no Tratamento da Dor Crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v. 5, n.3, p.255-263, 2016.

AZEVEDO, Camila Feltrin. **O Acesso Legal à Cannabis Medicinal no Brasil: Um Direito Fundamental**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) - Centro de Ciências Jurídicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

AZEVEDO, Monique Bernardo. **Avaliação da Atividade Antioxidante do Extrato Etanólico das Folhas da Espécie *Drimys brasiliensis* Miers (WINTERACEAE)**. 2015. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2015.

BAPTISTA, Maria Galvão de Figueiredo Mendes. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 51 f. Dissertação de Mestrado (Mestre Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.

BATISTA, Rodrigo Siqueira *et al.* Penicilinas: Atualização para a Prática Clínica. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 33, 2023.

BATISTA, Victor S. *et al.* Construção, Otimização e Ancoragem Molecular de Substâncias Bioativas em Biomacromoléculas: Um Tutorial Prático. **Química Nova**, v. 45, n.2, 2022.

BLAIR, Jéssica M. A. *et al.* Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, n.1, p.42-51, jan. 2015.

BLASKOVICH, Marca A. T. *et al.* The antimicrobial potential of cannabidiol. **Communications biology**, v.4, n.1, p.7, 2021.

BRASIL. **Decreto-Lei nº 891**, 1938. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/declei/1930-1939/decreto-lei-891-25-novembro-1938-349873-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: 20 set. 2023.

BRASIL. Secretaria Geral. **Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Brasília, 2016. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/lei/11343.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/11343.htm). Acesso em: 21 set. 2023.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C. **Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

BURLEY, Stephen K. *et al.* Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive. **Springer Link**, p. 627-641, 2017.

CAO, Yan *et al.* Penicillamine Functionalized B12N12 and B12CaN12 Nanocages act as Potential Inhibitors of Proinflammatory Cytokines: A Combined DFT Analysis, ADMET and Molecular Docking Study. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 1-16, 2021.

CORNAGLIA, Giuseppe; GIAMARELLOU, Helen; ROSSOLINI, Gian Maria Metallo- $\beta$ -lactamases: a last frontier for  $\beta$ -lactams?. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. 381-93, 2011.

CARNEIRO, Daniel Alves. **Uso Medicinal de *Cannabis sativa***. 2018. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) - Unievangélica, Anápolis, 2018.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Comissão Aprova Proposta para Legalizar no Brasil o Cultivo de *Cannabis sativa* para Fins Medicinais**, 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/769630-COMISSAO-APROVA-PROPOSTA-PARA-LEGALIZAR-NO-BRASIL-O-CULTIVO-DE-CANNABIS-SATIVA-PARA-FINS-MEDICINAIS>. Acesso em: 07 fev. 2024.

CARNEIRO, Marcelo *et al.* O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 421-424, 2011.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro de *et al.* Canabinoides e Epilepsia: Potencial Terapêutico do Canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

CARVALHO, Sirléia Paz de; TREVISAN, Márcio. Fins terapêuticos da *Cannabis Sativa* (maconha) no Brasil: Revisão da Literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, 2021.

CAVALCANTE, Gláucia *et al.* Avaliação Antimicrobiana de um Extrato de *Cannabis sativa* Frente ao Crescimento da Bactéria *Propionibacterium Acnes*. **Revista Artigos.com**, v. 25, p.1-9, 2021.

COHEN, Nathan T. *et al.* Variability in Serum Concentrations and Clinical Response in Artisanal Versus Pharmaceutical Cannabidiol Treatment of Pediatric Pharmacoresistant Epilepsy. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.27, n.6, p.558–563, 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. **A Tragédia da Maconha Causas, Consequências e Prevenção**. Comissão para Controle de Drogas Lícitas e Ilícitas, Brasília: CFM, 2019.

CORDEIRO, Daniel Antonino. **Aminoacil-Trna Sintetases, o Código Genético e a Origem da Vida**. 2015. 33 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JÚNIOR, Antônio Carlos Souza. Resistência Bacteriana aos Antibióticos e Saúde Pública: Uma Breve Revisão de Literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

COSTA, Matheus Freitas. **Análise dos Métodos *In Silico* Frente à Estudos *In Vivo*: Uma Revisão Integrativa**. 2022. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Multidisciplinar, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2022.

COSTA, Rafaela da. **Análise das Evidências Científicas do Uso do Canabidiol em Doenças Psiquiátricas e Neurológicas**. 2017. 163 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

CRAMPON, Kevin *et al.* Machine-Learning Methods for Ligand–Protein Molecular Docking. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 1, p. 151-164, 2022.

CUNHA, A. Proença da; GRAÇA, João Adriano Borralho da; ANGENOT, Luc. **Farmacognosia e Fitoquímica**. 3ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 428-429.

DECRETO-LEI Nº 891, de 25 de Novembro de 1938. **Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes**. Rio de Janeiro, 1938.

DUARTE, Rafaela Ribeiro *et al.* Previsão *In Silico* de Propriedades Farmacocinéticas de Novos Híbridos Moleculares de Hidantoína e Ibuprofeno. **65ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Processo da Ciência**, ISSN 2176-1221, 2013.

DUSTIN, Sulak; RUSSEL, Saneto; BONNI, Goldstein. The Current Status of Artisanal Cannabis for the Treatment of Epilepsy in the United States. **Epilepsy & Behavior**, v.70, p. 328-333, 2017.

ELSOHLY, Mahmoud A. *et al.* *Phytochemistry of Cannabis sativa L.* **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v.103, p.1-36, 2017.

FARIA; Lucas Forato; GODOI, Lorena Berlofa Franco de; ROMANO, Luís Henrique. Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana Relacionados ao Uso Indiscriminado de Antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, n. 13, p.576-587, 2021.

FETT, Mauro Sander. **Métodos Aplicados à Rastreabilidade de Cannabis sativa L. (Maconha) em Território Brasileiro**. 2017. 97 f. Tese de Doutorado (Doutor em Ciência do Solo) – Faculdade de Agronomia, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

FILIMONOV, D. A. *et al.* Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic compounds using the PASS online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 50, p. 444–457, 2014.

FONSECA, B. M. *et al.* Endogenous Canna-Binoids Revisited: a Biochemistry Perspective. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 102-103, p. 13-30, 2013.

FONSECA, B. M. *et al.* O Sistema Endocanabinóide – Uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n.2, p.97-104, 2013.

FOWLER, Christopher J.; Transport of Endocannabinoids Across the Plasma Membrane and Within the Cell. **The FEBS Journal**, v.280, n.9, p. 1895-1904, 2013.

- FRANCO, Jonatan Martins Pereira Lucena *et al.* O Papel do Farmacêutico Frente à Resistência Bacteriana Ocasionada pelo Uso Irracional de Antimicrobianos. **Revista Científica - Semana Acadêmica**, v.1, n.72, p.1-17, 2015.
- GARCÍA, Arnau Busquets *et al.* Receptor Canabinoide Tipo 1: Quebrando os Dogmas. **F1000 Research**, v. 5, 2016.
- GHOSH, Kalyan *et al.* Chemical-Informatics Approach to COVID-19 Drug Discovery: Exploration of Important Fragments and Data Mining Based Prediction of Some Hits From Natural Origins as Main Protease (Mpro) Inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, v. 1224, n. 129026, p. 1-10, 2021.
- GIRARDELLO, Raquel; GALES, Ana Cristina. Resistência às Polimixinas: Velhos Antibióticos, Últimas Opções Terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle da Infecção**, v. 2, n. 2, p. 66-9, 2012.
- GRAHAM, Jessica C. *et al.* The Performance, Reliability and Potential Application of *In Silico* Models for Predicting the Acute Oral Toxicity of Pharmaceutical Compounds. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 119, 2021.
- HAN, Long *et al.* Structure of the BAM Complex and its Implications for Biogenesis of Outer-Membrane Proteins. **Nature Structural and Molecular Biology**, v. 23, n. 3, p. 192-196, 2016.
- HERNÁNDEZ-CERVANTES, Rosalía *et al.* Immunoregulatory Role of Cannabinoids During Infectious Disease. **Neuroimmunomodulation**, v.24, n.4-5, p. 183-199, 2017.
- HONÓRIO, Kátia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta *Cannabis sativa*. **Química Nova**, v. 29, n.2, 2006.
- HUANG, Min-Fu N. *et al.* Synthesis, in silico Study and Antileishmanial Evaluation of New Selenides Derived from 7-Chloro-Quinoline and N-Phenylacetamides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 4, p. 712-721, 2021.
- KAYE, Keith S. *et al.* Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 391-414, 2016.
- KIM, Sunghwan *et al.* PubChem Substance and Compound Databases. **Nucleic Acids Research - Oxford Academic**, v.44, p.1202-1213, 2016.
- KOSGODAGE, Uchini S. *et al.* Cannabidiol is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.9, 2019.
- KRAMER, Joan L. Medical Marijuana for Cancer. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n.2, p. 109-122, 2015.
- KUPERVASSER, Oleg. Quantitative Structure-Activity Relationship Modeling and Bayesian Networks: Optimality of Naive Bayes Model. **IntechOpen**, 2019.



LEWIS-BAKKER, Melissa M. *et al.* Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v.4, n. 3, p.183–194, 2019.

LIMA, Marcelo de Paula. **Prescrição de Antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: Um Estudo na Zona da Mata de Minas Gerais**. 2018. 82 f. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2018.

LIPINSKI, Christopher A. Ruleoffive in 2015 andbeyond: Target and Ligand Structural Limitations, Ligand Chemistry Structure and Drug Discovery Project Decisions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.101, n. 1, p.34-41, 2016.

LIU, Xiaofeng *et al.* PharmMapper Server: a Web Server for Potential Drug Target Identification Using Pharmacophore Mapping Approach. **Nucleic Acids Research**, v.38, p.W609-W614, 2010.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Um Introdução ao Sistema Canabinóide Endógeno. **Revista Psiquiatria Biológica**, v.79, n.7, p.516-525, 2016.

MALCHER, Claudia Marques Santa Rosa *et al.* Automedicação e Uso de Antibióticos: Análise Qualitativa em uma Comunidade Virtual. **Research, Society and Development**, v. 11, n.11, 2022.

MARMITT, Diorge Jônatas *et al.* Plantas com Potencial Antibacteriano da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde: Revisão Sistemática. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 8, n. 2, p. 135-152, 2015.

MARTINS, Denise do Amaral; POSSO, Irimar de Paula. Legislação Atual sobre Cannabis medicinal. Histórico, Movimentos, Tendências e Contratendências no Território Brasileiro. **Brazilian Journal of Pain**, v. 6, n. 2, 2023.

MARTINS, Graziella da Sila *et al.* Uso Indiscriminado de Antibióticos pela População de São José do Calçado (ES) e o Perigo das Superbactérias. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v.6, n.2, 2015.

MATOS, Raphael L. Affonso *et al.* O uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p.786-814, 2017.

MATTOS, Gerson *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: Percepção dos Profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, p.3735-3744, 2018.

MATOS, Isaac de Araujo. **Planejamento In Silico de Inibidores da Enzima Dihidrofolato Redutase**. 2016. 138 f. Dissertação (Pós-Graduação em Química) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016.

MCPARTLAND, John; HEGMAN, William; LONG, Tengwen. Cannabis in Asia: Its Center of Origin and Early Cultivation, Based on a Synthesis of Subfossil Pollen and Archaeobotanical Studies. **Vegetation History and Archaeobotany**, v. 28, n.1515, p.691-702, 2019.

MEDEIROS, Herbert Igor Rodrigues de *et al.* Planejamento Racional de um Candidato a Fármaco: Estudos *In silico*, Síntese e Elucidação Estrutural. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, 2020.

MENDES, Carlos Alberto Caldeira; BURDMANN, Emmanuel A. Polimixinas - Revisão com Ênfase na sua Nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752-59, 2009.

MILLER, Claire *et al.* In Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke: Design and Implementation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 137, 2021.

NASCIMENTO, Edson Silva do *et al.* O Uso da Canabidiol Para o Tratamento da Epilepsia: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista Ensino Saúde e Biotecnologia da Amazônia**, v.2, p.95-99, 2020.

NIKAIDO, Hiroshi; PAGÈS, Jean- Marie. Broad-Specificity Efflux Pumps and Their Role in Multidrug Resistance of Gram-Negative Bacteria. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 340-63, mar. 2012.

NOGUEIRA, Hadison Santos *et al.* Antibacterianos: Principais Classes, Mecanismos de Ação e Resistência. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n.2, 2016.

OLIVEIRA, Bruno. **Macho e Fêmea: Como Identificar o Sexo da Planta Cannabis**, 2020. Disponível em: <https://cannalize.com.br/macho-e-femea-como-identificar-o-sexo-da-planta-cannabis/>. Acesso em: 30 set. 2024.

OLIVEIRA, Herrivelto Afonso de. **Estudo das Propriedades Físico-Químicas e Terapêuticas do Óleo de Canabidiol Extraído da Planta *Cannabis sativa***. 2022. 82 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Instituto Federal Goiano, Morrinhos, 2022.

OLIVEIRA, Maísa Soares de *et al.* Polymeric Nanoparticle Associated With Ceftriaxone and Extract of *Schinopsis Brasiliensis* Engler against *Multiresistant Enterobacteria*. **Pharmaceutics**, v. 12, n.8, 2020.

OLIVEIRA, Maria Isabella Gomes de; BARROS, Neuza Biguinati de; LIMA, Luci Vieira Catellane. Etnofarmacológica: Atividade Gastroprotetora de Dois Compostos Naturais para Tratamentos de Úlceras Gástricas. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n.3, p.20249-20262, 2022.

OLIVEIRA, Natália Sakuray; ARRUDA, Evilanna Lima. Estudos *In silico* sobre as Atividades Anticancerígenas do Eugenol Presente no Cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*). **Research, Society and Development**, v. 10, n.4, 2021.

OMS. **Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance**. Genebra, Suíça: World Health Organization, 2014.

PAIN, Stephanie. A Potted History. **Nature**, v. 525, n. 7570, 2015.

PIERRO NETO, Pedro Antônio; PIERRO, Luiz Marcelo Chiarotto; FERNANDES, Sérgio Tadeu. Cannabis: 12.000 Anos de Experiências e Preconceitos.

**Brazilian Journal of Pain**, v.6, n.2, 2023.

PINTO, Ana Carolina Vieira. ***Cannabis sativa* L. e as suas Aplicações em Oncologia: que Futuro?**. 2016. 35 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

PONCE, Bruna Helena Ferreira; DIAS, Luiz Eduardo Krüger; SCALIANTE, Rodrigo. Prospecção Fitoquímica e Avaliação da Capacidade Antibiótica do Extrato Hidroalcoólico da Folha de *Brosimum gaudichaudii* Trécul (Moraceae). **Congresso Internacional de Pesquisa, Ensino e Extensão**, v.3, 2022.

PUBCHEM. **Explore Chemistry**, 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 20 fev. 2024.

PUTRI, Daratu Eviana Kusuma *et al.* The Predicted Models of Anti-Colon Cancer and Antihepatoma Activities of Substituted 4-anilino Coumarin Derivatives Using Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). **Journal of King Saud University - Science**, v. 34, n. 3, 2022.

REHMAN, Mubasher *et al.* An Overview of Self-Medication: A Major Cause of Antibiotic Resistance and a Threat to Global Public Health. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v.71, n.3, 2021.

RIBEIRO, José Antônio Curral. **A Cannabis e suas Aplicações Terapêuticas**. 2014. 65 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

RODRIGUES, Fernanda d’Athayde; BERTOLDI, Andréa Dâmaso. Perfil da Utilização de Antimicrobianos em um Hospital Privado. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.1, 2010.

RODRIGUES, Lucas Matheus de Souza. **Estudos de Docking Molecular de Derivados Tiazóis com a BSA e como Potenciais Intercaladores de DNA e Inibidores da Topoisomerase II**. 2019. 62 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Unidade Acadêmica de Serra Talhada, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Serra Talhada, 2019.

RODRIGUES, Patrício *et al.* Mecanismo de Ação dos Antibióticos. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v.3, n.3, 2024.

RUDRAPAL, Mithun *et al.* Repurposing of Phytomedicine-Derived Bioactive Compounds With Promising antiSARS-CoV-2 potential: Molecular Docking, MD Simulation and Drug-Likeness/ADMET Studies. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 4, p. 2432–2446. 2022.

SÁ, Leonardo Figueira Reis de *et al.* Benefícios Terapêuticos da *Cannabis sativa*: Aspectos Legais e Farmacológicos. **Revista Transformar**, n. 13, v.1, 2019.

SANTOS NETO, Wilson Leite dos. **Estudos In Silico de Isocumarinas Sintéticas como Inibidores da Dihidrofolato Redutase com Potencial Atividade Antimalarial**. 2023. 49 f. Monografia (Graduação em Química) – Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, 2023.

- SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Jackelyne Roberta; MENDES, Rafael de Carvalho. Eficácia do Canabidiol no Tratamento de Convulsões e Doenças do Sistema Nervoso Central: Revisão Sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.
- SANTOS, Luzivone da Silveira do Nascimento *et al.* O Saber Etnobotânico sobre Plantas Medicinais na Comunidade da Brenha, Redenção, CE. **Revista Agrarian Academy**, v.5, n.9, p.409-421, 2018.
- SANTOS, Solange Oliveira dos; MIRANDA, Marlene Barreto Santos. Uso Medicinal da *Cannabis sativa* e Sua Representação Social. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.43, n.3, p.697-718, 2019.
- SCHERER, Carolina Boesel; BOTONI, Larissa Silveira; COSTA-VAL, Adriane Pimenta. Mecanismo de Ação de Antimicrobianos e Resistência Bacteriana. **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v.4, n.13, p.12-20, 2017.
- SCHIER, Alexandre Rafael de Mello *et al.* Canabidiol, Um Componente da *Cannabis sativa*, como um Ansiolítico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.34, n.1, p.104-117, 2012.
- SEPULVEDA, Pedro Figueiredo. **Inibidores de Síntese de Parede Bacteriana: Existem Drogas Novas ou em Desenvolvimento?**. 2021. 40 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.
- SILVA, Adriana Souza *et al.* A maconha nas Perspectivas Contemporâneas: Benefícios e Malefícios. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. 2, p. 786-795, 2018.
- SILVA, Douglas Reis Rodrigues da. **Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Nanopartículas de Carbono Associadas com Ciprofloxacino**. 2020. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) — Universidade de Brasília, Brasília, 2020.
- SILVA; Manuel P.; COSTA, Gisela. Potencial Terapêutico dos Canabinoides. **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**, p.1-2, 2015.
- ŠMELCEROVIC, Andrija *et al.* Xanthine Oxidase Inhibitors Beyond Allopurinol and Febuxostat; an Overview and Selection of Potential Leads Based on *In Silico* Calculate Edphysico-Chemicalproperties, Predicted Pharmacokinetics and Toxicity. **Europe an Journal of Medicinal Chemistry**, v.135, p. 491-516, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.5, 2009.
- SOLTANI, Alireza *et al.* Improvement of Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)-Sulfasalazine Microparticle Via Density Functional Theory, Molecular Docking and ADMET Analysis. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 1, 2022.

- SOUSA, C. K. L. *et al.* As Evidências Científicas da Bronquiectasia: Etiologia, Diagnóstico e Formas de Tratamento. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, v. 26, n.3, p.78-83, 2019.
- SOUZA, Flávia Carvalho de; BARONI, Marcia Maria Ferreira; ROESE, Fabiana Mesquita. Perfil de Utilização de Antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.8, n.4, p. 37-44, 2017.
- SUMAN, Suman *et al.* Antibacterial, antioxidant, and haemolytic potential of silver nanoparticles biosynthesized using roots extract of *Cannabis sativa* plant. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 50, n.1, p.343-351, 2022.
- TAVARES, Gabriel Guimarães; ALVES, Suzana Ferreira; BORGES, Leonardo Luiz. Investigação *In Silicio* de Compostos Bioativos de Croton Linearifolius Müll.Arg com Atividade Antidepressiva. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v.6, n. 16, 2020.
- TEIXEIRA, Alysson Ribeiro; FIGUEIREDO, Ana Flávia Costa; FRANÇA, Rafaela Ferreira. Resistência Bacteriana Relacionada ao Uso Indiscriminado de Antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, n.11, 2019.
- TERRA, Márcia Regina; SILVA, Rafaela Sterza da. Vancomicina – Um Antimicrobiano de Importância Nosocomial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.19, n.3, p.76-80, 2017.
- TORTORA, Gerard; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. **Microbiology: An Introduction**. 12. ed. New York: Pearson Benjamin Cummings, 2015.
- TZADOK, Michal *et al.* The LongTerm Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched Oil in Children With DrugResistant Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v.136, p.15-19, 2022.
- ULLAH, Asad *et al.* Molecular Docking and Pharmacological Property Analysis of Phytochemicals From Clitoria Ternatea as Potent Inhibitors of Cell Cycle Checkpoint Proteins in the Cyclin/Cdk Pathway in Cancer Cells. **Scientific Research Publishing**, v.9, n. 3, p. 1-14, 2019.
- United States Department of Agriculture (USDA). **Classification for Kingdom Plantae Down to Species Cannabis sativa L**, 2016). Disponível em: <<https://plants.usda.gov/home/classification/70749>>. Acesso em: 01 fev. 2024.
- VIEIRA, Priscila Noemi; VIEIRA, Suellen Lais Vicentino. Uso Irracional e Resistência a Antimicrobianos em Hospitais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 21, n. 3, p. 209-212, 2017.
- WRIGHT, Gerard D. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Chemical Communications**, v. 47, n. 14, p. 4055-61, 2011.
- WU, Fengxu *et al.* Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. **Frontiers in Chemistry**, v.8, 2020.

ZUARDI, Antônio Waldo *et al.* **Dependência Química. Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas.** 1ª ed. Editora Artmed: Porto Alegre, 2011.