

Maria Duarte Andrade Barbosa de Araújo

**Potencial antimicrobiano dos canabinóides**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024



Maria Duarte Andrade Barbosa de Araújo

**Potencial antimicrobiano dos canabinóides**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Maria Duarte Andrade Barbosa de Araújo

**Potencial antimicrobiano dos canabinóides**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Maria João Coelho

Atesto a originalidade do trabalho,

---

(Maria Duarte Andrade Barbosa de Araújo)

## **RESUMO**

No cenário de combate à resistência bacteriana aos antibióticos, muitas substâncias têm sido investigadas quanto à sua potencial atividade antibacteriana, incluindo substâncias provenientes de produtos naturais. Os canabinóides têm sido associados a múltiplas e potenciais atividades biológicas, com destaque para as suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas, anti-inflamatórias, analgésicas, antioxidantes e neuroprotetoras. Estes compostos poderão ser utilizados no tratamento de infecções microbianas, potenciando o efeito dos fármacos normalmente utilizados.

A investigação relativamente ao potencial antimicrobiano dos canabinóides forneceu conhecimentos importantes sobre a sua eficácia contra microrganismos resistentes a medicamentos, embora o seu uso seja controverso. No entanto, ainda é necessário realizar mais pesquisas e estudos clínicos para fundamentar a sua aplicação terapêutica.

Desta forma, neste trabalho, foi possível verificar que os canabinóides apresentam potencial antimicrobiano contra alguns microrganismos e também que o uso de canabinóides conjugados com tratamentos convencionais podem conduzir a um efeito sinérgico.

**Palavras-chave:** canabinóides; canábis; potencial antimicrobiano; antibacteriano; antiviral; SARS-CoV-2; COVID-19

## **ABSTRACT**

In the scenario of combating bacterial resistance to antibiotics, many substances have been investigated for their potential antibacterial activity, including substances from natural products. Cannabinoids have been associated with multiple and potential biological activities, with emphasis on their anxiolytic and antipsychotic, anti-inflammatory, analgesic, antioxidant and neuroprotective properties. These compounds may be used in the treatment of microbial infections, enhancing the effect of commonly used drugs.

The research into the antimicrobial potential of cannabinoids has provided important insights into their effectiveness against drug-resistant microorganisms, although their use is controversial. However, more research and clinical studies still need to be carried out to substantiate its therapeutic application.

Thus, in this work, it was possible to verify that cannabinoids have antimicrobial potential against some microorganisms and also that the use of cannabinoids combined with conventional treatments can lead to a synergistic effect.

**Keywords:** cannabinoids; cannabis; antimicrobial potential; antibacterial; antiviral; SARS-CoV-2; COVID-19

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento à Universidade Fernando Pessoa que me deu a oportunidade de completar o meu percurso académico. A todos os docentes que fizeram parte da minha formação, o meu agradecimento pela partilha de conhecimento e pela orientação.

Um agradecimento à Professora Doutora Maria João Coelho pela orientação, sabedoria e disponibilidade, que permitiu assim enriquecer este trabalho.

Um agradecimento à minha família, em especial aos meus pais e irmão, pelo carinho, encorajamento, presença e apoio incondicional durante todo este percurso. A eles dedico este trabalho.

Um agradecimento aos meus amigos pelo apoio constante, pela amizade sincera e pelo companheirismo ao longo desta jornada académica. É um prazer ter-vos na minha vida.

A todos, o meu sincero agradecimento.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Objetivos .....	2
2. Metodologia .....	2
II. CARACTERIZAÇÃO DA <i>CANNABIS SP.</i> .....	3
1. História e Origem da Canábis .....	3
2. Aspetos botânicos da Canábis .....	4
3. Caracterização dos canabinóides.....	5
4. Sistema endocanabinóide.....	9
III. POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS CANABINÓIDES .....	12
1. Potencial antibacteriano dos canabinóides.....	12
i. Potencial antibacteriano do canabidiol (CBD) .....	13
ii. Potencial antibacteriano do canabigerol (CBG) .....	14
iii. Potencial antibacteriano do canabicromeno (CBC) e do canabinol (CBN).....	17
iv. Potencial antibacteriano do Ácido Canabidiólico (CBDA) .....	17

v. Potencial antibacteriano do Ácido Canabicroménico (CBCA) .....	17
vi. Potencial antibacteriano de outros agonistas dos recetores canabinóides .....	18
vii. Potencial antibacteriano dos endocanabinóides .....	18
viii. Potencial antibacteriano do óleo essencial de <i>Cannabis sativa</i> .....	19
ix. Potencial antibacteriano do Tetrahydrocannabinol (THC) .....	19
2. Potencial antiviral dos canabinóides .....	22
i. Potencial antiviral dos canabinóides na COVID-19 .....	24
ii. Potencial antiviral dos canabinóides noutros vírus.....	26
iii. Potencial antiviral dos terpenos.....	27
3. Potencial antifúngico dos canabinóides .....	27
4. Potencial antiparasitário dos canabinóides .....	28
IV. REAÇÕES ADVERSAS PROVOCADAS PELO USO DE CANÁBIS E DOS SEUS CONSTITUINTES .....	29
V. CONCLUSÃO .....	31
VI. BIBLIOGRAFIA .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Planta feminina e masculina da <i>Cannabis sativa</i> .....	4
<b>Figura 2.</b> Estrutura química do ácido canabigerólico (CBGA) .....	8
<b>Figura 3.</b> Estrutura química do tetraidrocanabidiol (THC) .....	8
<b>Figura 4.</b> Estrutura química do canabidiol (CBD) .....	8
<b>Figura 5.</b> Estrutura química do canabigerol (CBG) .....	9
<b>Figura 6.</b> Estrutura química do canabinol (CBN) .....	9
<b>Figura 7.</b> Estrutura química do canabicromeno (CBC) .....	9

## LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
AEA	Anandamida
CB1	Recetor canabinóide 1
CB2	Recetor canabinóide 2
CBC	Canabicromeno
CBCA	Ácido Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBDP	Canabidiforol
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido Canabigerólico
CBN	Canabinol
ECA-2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
exo-THC	Exo-Tetrahydrocanabinol
FAAH	Hidrolase Amida de Ácido Gordo
FDA	<i>do inglês</i> Food and Drug Administration
GM-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos
HSV-1	Vírus do Herpes Simples 1

IFN- $\gamma$	Interferão-gama
IL-10	Interleucina 10
IL-11	Interleucina 11
IL-12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
IL-18	Interleucina 18
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MAP Quinase	Proteína-quinases Ativadas por Mitógenos
MCP -1/CCL5	Proteína Quimiotática dos Monócitos
MGL	Lipase Monoacilglicerol
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à Meticilina
NDV	Vírus da Doença de Newcastle
NK	Célula Natural Killer
PPAR $\gamma$	Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma tipo gama
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SARS-CoV-2 Mpro	Protease principal de SARS-CoV-2
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
SNC	Sistema Nervoso Central
TGF- $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento beta
THC	Tetrahydrocannabinol
THCV	Tetrahydrocannabivarina
TLR4/NF-Kb	do inglês <i>Toll-like Receptor</i>
TMPRSS2	Protease Serina Transmembranar
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIH-1	Vírus da Imunodeficiência Humana 1
$\Delta$ 8-THC	$\Delta$ -8-Tetrahydrocannabinol
$\Delta$ 9-THC	$\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol

## I. INTRODUÇÃO

Atualmente, *Cannabis* sp. tem sido um tema de bastante interesse por parte da comunidade científica, devido ao seu potencial em diversas aplicações terapêuticas, provenientes de um dos seus principais constituintes – os canabinóides (Śledziński *et al.*, 2018).

A *Cannabis* sp. é uma planta herbácea, pertencente à família *Cannabinaceae*, que tem sido usada durante séculos para fins têxteis, alimentícios, médicos e recreativos (Schofs *et al.*, 2021). Esta planta apresenta, na sua constituição, vários agentes quimicamente ativos, como por exemplo, canabinóides, terpenos, alcaloides e flavonoides. Os fitocannabinóides, que são canabinóides de origem natural da planta, efetuam uma interação com o sistema endocanabinóide e exercem a sua função através da ativação dos recetores canabinóides CB1 e CB2 (Scott *et al.*, 2022).

Cada vez mais, os microrganismos têm vindo a aumentar a sua resistência aos tratamentos convencionais, principalmente as bactérias, devido ao uso inapropriado das terapêuticas, tornando-se num problema e num desafio preocupante a nível global. Deste modo, uma das prioridades da comunidade científica tem sido a procura de novos tratamentos com novos constituintes e a exploração de estratégias alternativas que apresentem a capacidade de combater e erradicar estes microrganismos e prevenir doenças, promovendo a saúde global. Os fitocannabinóides, ao longo do tempo, têm vindo a comprovar a sua atividade antibacteriana e anti-inflamatória, tornando-se num potencial alvo para essas novas terapêuticas (Scott *et al.*, 2022). Em alguns casos, os investigadores também têm avaliado o efeito sinérgico que pode existir entre os canabinóides e os antibióticos convencionais, com o objetivo de antagonizar os mecanismos de resistência das bactérias (Schofs *et al.*, 2021).

## 1. Objetivos

O objetivo deste trabalho é apresentar o conhecimento atual relativamente aos canabinóides como uma potencial terapêutica contra as várias classes de microrganismos (bactérias, vírus, parasitas e fungos), abordando a história e origem da planta, a sua botânica, tipos de canabinóides, os constituintes do sistema endocanabinóide, as atuais aplicações terapêuticas dos canabinóides e a avaliação da atividade antimicrobiana dos canabinóides.

## 2. Metodologia

A metodologia baseia-se num estudo qualitativo de revisão narrativa, adequado à atualização do conhecimento sobre o tema proposto. Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. A pesquisa dos artigos foi feita entre novembro de 2022 e abril de 2024.

As palavras-chave introduzidas nas bases de dados bibliográficos foram: “cannabinoids”, “antimicrobial potencial”, “*cannabis sativa*”, “antibacterial”, “antiviral”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “therapeutic effect”. Sempre que necessário foram utilizados operadores booleanos.

Para diminuir o número de artigos e, também, para tornar a pesquisa mais específica, foram selecionados artigos que especificassem mais os objetivos do tema e foram aplicados filtros como o idioma dos artigos, que no caso foi inglês e português, estudos realizados em humanos, o texto do artigo disponível na totalidade e publicados nos últimos 25 anos.

Este trabalho é uma revisão bibliográfica, que pretende sistematizar informação sobre o potencial antimicrobiano dos canabinóides e, como tal, não foi feito qualquer tipo de trabalho de carácter experimental.

## II. CARACTERIZAÇÃO DA *CANNABIS* SP.

### 1. História e Origem da Canábis

A planta *Cannabis* sp. é natural das regiões do norte do Afeganistão, nas montanhas Altai do sul da Sibéria, onde é uma planta selvagem comum (Hanuš, 2009). Esta planta foi originalmente cultivada há milhares de anos devido às suas propriedades terapêuticas, graças ao seu uso como fibra e como alimento (Schurman *et al.*, 2020).

O primeiro caso documentado relativamente ao seu uso medicinal foi em 2800 a.C., pelo imperador Shen Nung (Lal *et al.*, 2021). Após esse caso, a planta foi cultivada devido às suas fibras, sementes, consumo recreativo e uso na medicina, como por exemplo, para o tratamento de dores reumáticas, constipação intestinal, distúrbios reprodutivos femininos e malária (Salami *et al.*, 2020).

Foi durante o século XIX que começaram a ser estudadas as propriedades farmacológicas e toxicológicas desta planta. Estes estudos foram realizados pelo médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy, enquanto estava na Índia. Estes estudos indicaram que a planta apresentava propriedades analgésicas, estimulantes do apetite, antieméticas, relaxantes musculares e anticonvulsiantes (Kopustinskiene *et al.*, 2022). Mais tarde, após a divulgação destes estudos, este tema ganhou bastante importância em toda a Europa, dando origem a mais estudos e experiências realizados pela comunidade científica, destacando o potencial farmacológico da *Cannabis* sp. (Pisanti e Bifulco, 2017).

Atualmente, para além das suas propriedades medicinais e psicotrópicas, a canábis é também utilizada em produtos à base de fibras, têxteis, suplementos nutricionais e óleo de sementes, alimentos e rações e cosméticos. A planta tem um grande interesse no que diz respeito à produção de fibras, devido ao seu custo de processamento acessível e à excelente qualidade da própria fibra. Para além disto, também representa um dos constituintes dos biocombustíveis, isto é, do biodiesel e bioetanol (Salami *et al.*, 2020). *Cannabis* sp. é a droga ilegal mais usada nos países ocidentais (Maurya e Velmurugan, 2018).

## 2. Aspectos botânicos da *Canábis*

*Cannabis* sp. é uma planta herbácea, anual, dioica, que pertence à família *Cannabaceae*. Esta planta é constituída por cromossomas X e Y (Salami *et al.*, 2020). Schultes, Klein, Plowman e Lockwood distinguiram três diferentes espécies dentro do mesmo género: *C. sativa* L, *C. indica* Lam e *C. ruderalis*. A *C. sativa* apenas se reproduz através da sua semente. Esta planta apresenta flores masculinas e femininas, em plantas separadas (Farg e Kayser, 2017). A espécie *C. indica* apresenta maior teor em canabidiol (CBD) do que a *C. sativa*. No entanto, a espécie *C. sativa* apresenta maior teor de tetrahydrocannabinol (THC), comparativamente com as outras espécies e é por esta razão que *C. sativa* é a escolha de eleição para os seus consumidores (Atakan, 2012).

As plantas masculinas e femininas (Figura 1) apresentam-se em bases separadas, em que normalmente as flores masculinas são formadas primeiro que as flores femininas (Salami *et al.*, 2020). As plantas masculinas apresentam caracteristicamente um caule grosso e resistente, formando flores verdes e brancas, apresentam também uma folha verde escura, mais aberta, mais esparsa e são mais altas do que as femininas. Por outro lado, as plantas femininas apresentam os seus caules mais estreitos, com uma grande quantidade de folhas, pistilos em forma de V e os seus botões contêm resina (Magrabi, 2024). O fruto desta planta é de cor castanho escuro e apresenta uma semente sem albumina (Salami *et al.*, 2020). A sua resina caracteriza-se por ser uma substância amarela e viscosa, onde estão presentes os princípios ativos e que também têm como função cobrir as folhas e os caules, protegendo-os do ressecamento devido a temperaturas elevadas ou baixa humidade. As plantas masculinas morrem imediatamente após a propagação do pólen, enquanto a flor feminina sobrevive até à semente atingir a maturação ou devido à exposição a baixas temperaturas (Barrales-Cureño *et al.*, 2020).



**Figura 1.** Planta feminina e masculina da *Cannabis sativa*

As plantas de *Cannabis* sp. são cultivadas principalmente com dois propósitos, produção de fibra ou consumo de droga. As plantas de *Cannabis* sp. que são cultivadas para a produção de fibra são altas, com pouca ramificação e com menos tecido lenhoso no caule, com o objetivo de produzir fibra liberiana. Por outro lado, as plantas que são cultivadas para o consumo de droga são bastante ramificadas com a finalidade de potenciar a produção de flores femininas (CFIA, 2020).

As folhas e os caules são ricos em tricomas caracterizados por serem um conjunto diversificado de estruturas que contêm metabolitos secundários, os fitocanabinóides e os terpenóides que são responsáveis pela defesa, interações vegetais e pelo cheiro característico da planta (Odieka *et al.*, 2022). A quantidade de canabinóides que *C. sativa* apresenta depende da sua localização. As raízes apresentam uma baixa quantidade, enquanto os caules e ramos possuem quantidades maiores, mas não tanto quanto as folhas, que é o local que apresenta uma maior concentração de canabinóides. No entanto, as folhas apresentam quantidades variáveis, de acordo com a sua posição na planta, ou seja, as folhas inferiores apresentam menos conteúdo do que as superiores (Barrales-Cureño *et al.*, 2020).

### **3. Caracterização dos canabinóides**

*Cannabis* sp. é considerada uma planta com bastante importância devido às potenciais propriedades farmacológicas e às propriedades psicoativas dos canabinóides (CFIA, 2020). A espécie *Cannabis sativa* apresenta mais de 565 constituintes naturais, em que 120 destes são canabinóides (Schofs *et al.*, 2021). Os canabinóides representam qualquer substância química, independentemente da origem ou estrutura, que têm a capacidade de formar uma ligação com os recetores de canabinóides presentes no corpo e no cérebro e que têm efeitos idênticos aos da planta *Cannabis sativa*. Estes compostos apresentam essa capacidade, pois interagem com recetores específicos presentes em diferentes partes do sistema nervoso central (SNC) (ADF, 2023). Os fitocanabinóides são substâncias químicas lipossolúveis provenientes da resina que é secretada dos tricomas, que estão presentes nas plantas femininas da *Cannabis* sp.. São sintetizados a partir de precursores de ácidos gordos, através das enzimas transferase e sintase (Maurya e Velmurugan, 2018).

O canabinóide que manifesta uma ação psicotrópica mais significativa é o

$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, mais conhecido como THC. Por outro lado, existem outros canabinóides que não apresentam um efeito psicotrópico considerável e outros sem qualquer efeito psicotrópico, como por exemplo, o canabidiol (CBD), o  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) e o canabinol (CBN) (Silva, 2015). A maior diferença entre os compostos THC e CBD é que o THC apresenta um efeito psicotrópico muito mais intenso, enquanto o CBD controla o efeito provocado pelo THC (ADF, 2023). A maior parte dos canabinóides é metabolizada no fígado, por enzimas do citocromo P450 (Karas *et al.*, 2020).

Os canabinóides podem ser aplicados quer a nível medicinal, quer a nível recreativo. As propriedades medicinais atuais da *Cannabis sp.* devem-se principalmente ao teor em THC. De acordo com a deliberação nº 11/CD/2019, as preparações e substâncias à base da planta da *Cannabis sp.* podem ser utilizadas nas terapêuticas de espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula, náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para hepatite C), estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após manifestação de Herpes zoster), Síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut e por fim, glaucoma resistente à terapêutica (INFARMED, 2019).

Atualmente, em Portugal, existem quatro medicamentos à base de canábis medicinal aprovados pelo INFARMED, o Sativex®, o Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20®, o Tilray Flor Seca THC 18® e o Epidyolex®. O Sativex® é um nebulizador bucal que apresenta canabinóides, em que cada pulverização contém 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD e é usado para melhorar os sintomas de rigidez muscular provocados pela esclerose múltipla. O Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20® trata-se de uma solução oral à base da planta *Cannabis sativa* L. Os principais constituintes deste medicamento são o THC e o CBD e é usado para espasticidade associada à esclerose múltipla ou a lesões da espinal medula, náuseas e vômitos, estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, dor crónica, Síndrome de Gilles de la Tourette e glaucoma resistente à terapêutica. O Tilray Flor Seca THC 18® contém flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa* L. com 18% de THC e <1% de CBD e apresenta

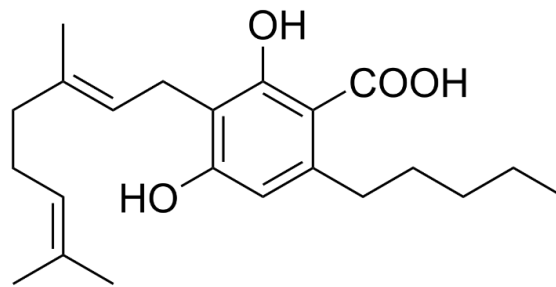
os mesmos fins terapêuticos que o Tilray Solução Oral THC 5 CBD 20®. O Epidyolex® é uma solução oral, que contém 100mg de CBD por cada mililitro. Este medicamento pode ser usado no tratamento da epilepsia, na terapêutica adjuvante de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet e na terapêutica adjuvante de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa (OPCM, 2024).

Os efeitos dos canabinóides consumidos sob a forma ilícita incluem euforia, boca seca, excitação espontânea, aumento do apetite, taquicardia, antinocicepção, perturbações da memória e dificuldade na concentração (Ameri, 1999), pois os canabinóides são substâncias bastante lipofílicas, apresentando grande facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, o que esclarece esses principais efeitos adversos (Duarte, 2012). No entanto, comparativamente a outras substâncias psicoativas, a canábida apresenta um nível de toxicidade relativamente baixo, pois foram realizadas pesquisas em animais que demonstraram que as doses que têm a capacidade de causar morte estão muito distantes das quantidades normalmente consumidas por pessoas (Cohen *et al.*, 2019).

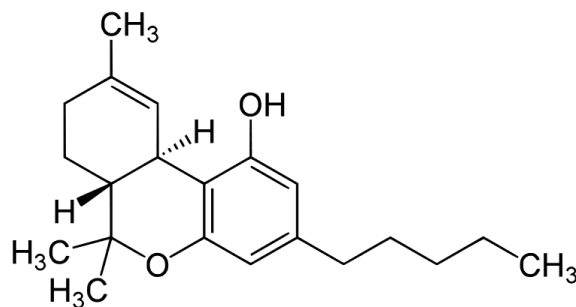
Os canabinóides aplicados a nível recreativo podem ser consumidos através da sua inalação, isto é, podem ser fumados ou vaporizados ou através da sua ingestão, ou seja, através de preparações líquidas ou preparações comestíveis (Śledziński *et al.*, 2020). Também foram observados efeitos positivos dos canabinóides relativamente à ansiedade, distúrbios no sono e à depressão. A terapêutica realizada com canábida medicinal pode ser usada através de comprimidos, cápsulas, geles, chá, vaporização, inalação ou pode ser dissolvida numa solução oleosa (Salami *et al.*, 2020). As vias de administração mais utilizadas são através da inalação e da administração oral. Quando são administradas por inalação, as concentrações plasmáticas são atingidas muito rapidamente, ou seja, dentro de 3 a 10 minutos. Quando administrados oralmente, a absorção é mais lenta, as concentrações máximas são mais elevadas e podem ser observadas ao fim de 4 a 6 horas. O uso de um vaporizador é outro método com farmacocinética semelhante aos canabinóides fumados, mas este método evita o risco respiratório relacionado com o tabagismo. A administração transdérmica também é uma alternativa que pode ser utilizada para evitar o efeito de primeira passagem, mas a elevada natureza hidrofóbica dos canabinóides dificulta a sua difusão através da camada aquosa da pele. Apesar de não se recorrer atualmente à administração intravenosa em humanos, esta via já foi estudada em ratos e os estudos revelaram que esta via supera as desvantagens da administração por inalação e por via oral, ou seja, riscos respiratórios e efeito de primeira passagem,

respectivamente, o que confere uma vantagem para um potencial desenvolvimento de uma formulação intravenosa no futuro (Scott *et al.*, 2022).

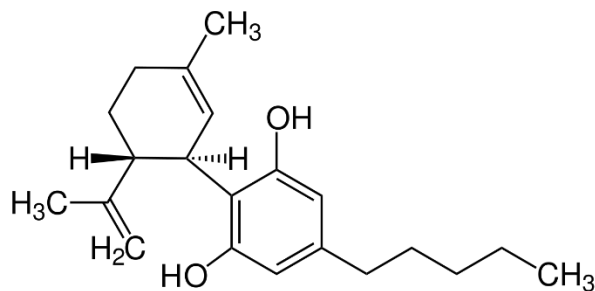
Quimicamente, os canabinóides contêm na sua composição um esqueleto de 21 carbonos com terpeno fenólico (Schofs *et al.*, 2021). A sua biossíntese compreende a alquilação do ácido olivetólico com geranyl-difosfato, que é catalisada via geranyl transferase. Por sua vez, esta reação vai dar origem ao ácido canabigerólico (CBGA), que vai ser a molécula precursora para vários canabinóides, tais como o THC, CBD, canabigerol (CBG), canabinol (CBN) e o canabicromeno (CBC) (Karas *et al.*, 2020).



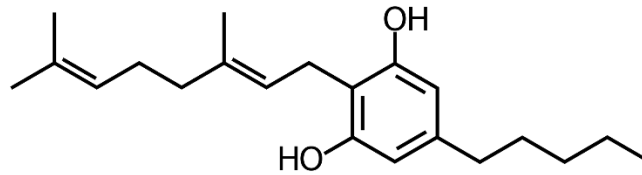
**Figura 2.** Estrutura química do ácido canabigerólico (CBGA)



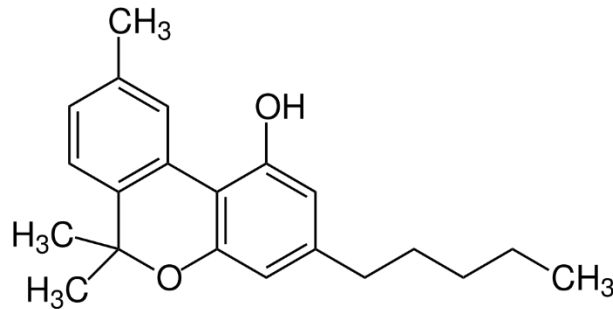
**Figura 3.** Estrutura química do tetrahydrocannabinol (THC)



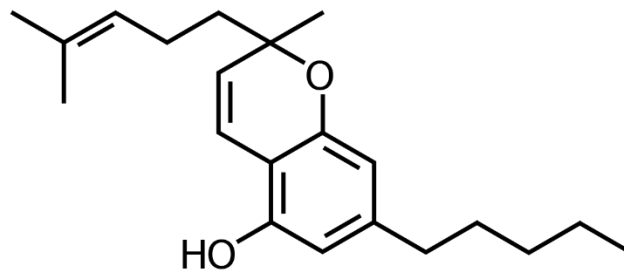
**Figura 4.** Estrutura química do cannabidiol (CBD)



**Figura 5.** Estrutura química do canabigerol (CBG)



**Figura 6.** Estrutura química do canabinol (CBN)



**Figura 7.** Estrutura química do canabicromeno (CBC)

#### 4. Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide diz respeito a um conjunto de canabinóides endógenos, de recetores canabinóides e de enzimas responsáveis pela sintetização e degradação dos endocanabinóides (Scott *et al.*, 2022) e que desempenha um papel fundamental na regulação da memória, homeostasia, apetite e reprodução (Salami *et al.*, 2020).

Os endocanabinóides ou canabinóides endógenos são neurotransmissores derivados dos ácidos gordos, produzidos pelo organismo humano ou de outro animal, que têm afinidade

e atividade para os recetores de canabinóides (Finn *et al.*, 2021). Os endocanabinóides mais estudados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Kaufman, 2022). Estes compostos imitam a ação do THC, mas através de processos biológicos distintos (Battista *et al.*, 2012). A anandamina e o 2-AG são sintetizados em resposta a um aumento de cálcio intracelular (Scott *et al.*, 2022).

Durante os anos 60, um metabolito do composto THC foi isolado e identificado, levando à descoberta do sistema endocanabinóide nos anos 90 e aos dois tipos de recetores endógenos de canabinóides, o CB1 e o CB2 (Barrales-Cureño *et al.*, 2020). Estes recetores são aqueles que respondem aos constituintes da *Cannabis* sp, tal como o THC (Scott *et al.*, 2022). Ambos os recetores fazem parte da família de proteínas dos recetores acoplados à proteína G (Walsh *et al.*, 2021). Os endocanabinóides ligam-se prontamente a estes recetores e enviam uma mensagem ao sistema endocanabinóide com o objetivo de enviar uma resposta ao local necessário (Kaufman, 2022).

Os recetores CB1 estão maioritariamente localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas no sistema nervoso central (Walsh *et al.*, 2021) e é por esta razão que é o principal mediador dos efeitos psicoativos da canábida (Almogi-Hazan e Or, 2020) e também a nível do fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos, trato urogenital e gastrointestinal e periférico (Silva, 2015). Vários estudos mostraram que a anandamida tem alta afinidade para o recetor CB1 enquanto o 2-araquidonoilglicerol apresenta uma afinidade moderada (Almogi-Hazan e Or, 2020). Os recetores CB1 controlam os níveis e a atividade da maioria dos outros neurotransmissores, apresentando um papel fundamental na função motora, no conhecimento, na memória e na analgesia (Scott *et al.*, 2022). Uma das funções mais bem compreendidas destes recetores no SNC envolve a modulação da estimulação neural através da inibição pré-sináptica, contribuindo para uma atividade neuromodulatória (Śledziński *et al.*, 2020).

Por outro lado, os recetores CB2 encontram-se maioritariamente nas células e tecidos do sistema imunológico, nos astrócitos e nas células de microglia do sistema nervoso central, (Walsh *et al.*, 2021) sendo que, atuam em resposta a uma ativação e inflamação das células do sistema imunológico. A anandamida tem baixa afinidade para o recetor CB2 e o endocanabinóide 2-araquidonoilglicerol apresenta uma afinidade moderada (Almogi-Hazan e Or, 2020).

Estes recetores CB1 e CB2 são bastante importantes, pois são aqueles que respondem a canabinóides que apresentam um efeito psicoativo, como é o caso do THC. É através da ativação destes recetores que são produzidos efeitos semelhantes aos da planta *Cannabis* sp., que por sua vez, vão ser utilizados em muitas terapêuticas (Scott *et al.*, 2022). Apesar da canábis apresentar vários constituintes bioativos, a maioria dos efeitos psicoativos verificados aquando do seu consumo são devido à interação entre o composto THC e os recetores dos canabinóides (Lu e Mackie, 2021). O THC funciona como um agonista parcial, que se liga com elevada afinidade aos recetores CB1 e CB2 e o CBD apresenta baixa afinidade para os mesmos recetores, funcionando como um forte antagonista dos agonistas dos recetores CB1 e CB2 (Kopustinskiene *et al.*, 2022).

As enzimas também apresentam um papel fundamental para o funcionamento deste sistema, através da síntese e degradação dos endocanabinóides, após estes realizarem a sua função (Kaufman, 2022). Duas enzimas importantes neste sistema são a hidrolase amida dos ácidos gordos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL). A FAAH hidrolisa a AEA e os seus compostos relacionados e tem localização pós-sináptica enquanto a MGL metaboliza a 2-AG e tem localização pré-sináptica (Duarte, 2012).

A síntese dos endocanabinóides é realizada apenas quando é necessário. Esta síntese é efetuada através do ácido araquidónico dos fosfolípidos da membrana (Duarte, 2012).

Os recetores CB1 e CB2 são recetores acoplados à proteína G e desta forma, são acoplados negativamente à adenil-ciclase, inibindo-a e são acoplados positivamente à proteína quinase ativada por mitógeno (MAP Quinase). Nos neurónios, os recetores CB1 atuam através da inibição dos canais de cálcio e através da indução de canais de potássio para dentro das células pré-sinápticas, resultando numa inibição da libertação dos neurotransmissores (Finn *et al.*, 2021).

Através de um mecanismo denominado de sinalização retrógrada, efetua-se uma libertação dos endocanabinóides pelos neurónios pós-sinápticos despolarizados e dirigem-se para os terminais pré-sinápticos, ativando os recetores CB1 (Duarte, 2012).

### III. POTENCIAL ANTIMICROBIANO DOS CANABINÓIDES

#### 1. Potencial antibacteriano dos canabinóides

A descoberta dos antibióticos é das conquistas científicas mais significativas no que diz respeito ao tratamento de várias doenças. No entanto, nas últimas décadas, a resistência das bactérias aos antibióticos tem aumentado de uma forma exponencial, tornando-se numa ameaça, a nível global, para a nossa saúde (Karas *et al.*, 2020).

Os antibióticos são uma classe de fármacos que atuam apenas contra infeções bacterianas. Esta classe de fármacos pode ter dois mecanismos de ação distintos, isto é, podem ser bactericidas, ou seja, provocam a morte da bactéria, ou podem ser bacteriostáticos, impedindo o crescimento/multiplicação da bactéria (Scott *et al.*, 2022).

A última descoberta de um novo fármaco que atue contra infeções bacterianas foi feita há mais de 30 anos, tornando-se num problema grave, devido à resistência que as bactérias têm vindo a ganhar nos últimos tempos e por essa razão, é urgente a descoberta de novas terapêuticas (Farha *et al.*, 2020). Esta descoberta é mais urgente e mais desafiante para bactérias de Gram-negativo, devido à sua estrutura celular rígida que torna a sua barreira de permeação muito mais eficaz contra agentes externos, o que faz com que os antibióticos usados nas bactérias de Gram-positivo não tenham eficácia nas Gram-negativo (Klahn, 2020).

As células bacterianas têm a capacidade de desenvolver mecanismos de resistência associados a mutações genéticas, que reduzem a afinidade para o fármaco, diminuindo a sua absorção, ativando mecanismos para expulsar a molécula ou efetuando modificações nas vias metabólicas. Como resultado, as bactérias suscetíveis são eliminadas, mas as resistentes permanecem no hospedeiro (Scott *et al.*, 2022).

Como o sistema endocanabinóide está associado a vários processos de regulação e equilíbrio do organismo, os constituintes deste sistema têm sido alvo de atenção e de estudo por parte da comunidade científica, com o objetivo de verificar se os canabinóides e os outros constituintes do sistema endocanabinóide apresentam atividade antibacteriana (Śledziński *et al.*, 2020).

Devido à atual escassez de antibióticos individuais que atuem de forma eficaz contra as bactérias, a conjugação de antibióticos com outros componentes, como por exemplo, constituintes do sistema endocanabinóide, tem sido uma alternativa atrativa para combater a resistência que diversas bactérias apresentam contra as terapêuticas atuais (Farha *et al.*, 2020).

### **i. Potencial antibacteriano do canabidiol (CBD)**

Estudos realizados por Saleemi e colaboradores (2022) demonstraram que o CBD conjugado com o antibiótico bacitracina apresentam efeitos antimicrobianos contra algumas bactérias, como *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus faecalis*. Esta combinação deu origem a vários septos e irregularidades na membrana, aquando da divisão celular, afetando assim a estrutura da membrana celular bacteriana. Estudos que foram realizados pelos mesmos investigadores também demonstraram eficácia no tratamento com CBD contra bactérias de Gram-positivo, tais como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Clostridium difficile* e contra algumas bactérias de Gram-negativo, incluindo *Neisseria gonorrhoeae* (Saleemi *et al.*, 2022). No entanto, a atividade de CBD contra bactérias Gram-negativo não é totalmente conhecida devido à presença da membrana externa e de lipopolissacarídeos, o que torna a sua estrutura mais rígida, logo a entrada de agentes externos nesta classe de bactérias torna-se mais difícil e desafiante (Scott *et al.*, 2022).

Gildea e colaboradores (2022) efetuaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito antibacteriano do CBD contra duas estirpes de bactérias de Gram-negativo, *Salmonella typhimurium* e *Salmonella newington*. Neste estudo, verificou-se que este canabinóide tem, de facto, um efeito antibacteriano contra as estirpes alvo, através da quebra da integridade da membrana. Esse efeito foi verificado através da utilização de ensaios em placas, microscopia de fluorescência e estudos cinéticos. Para além disso, foi verificado que o CBD tem atividade antibacteriana semelhante à da ampicilina, com uma concentração inibitória mínima de aproximadamente um quinto da ampicilina. No entanto, também foi observada a resistência destas duas estirpes contra concentrações de 1.25µg/ml e 0.125µg/ml de CBD, que foi manifestada apenas após 48h e contra concentrações de 0.0125µg/ml, 0.00125µg/ml e 0.000125µg/ml, em que a resistência das

duas estirpes foi manifestada após 12h, o que sugere que o mecanismo de resistência das estirpes ao CBD seja diferente do mecanismo de resistência aos antibióticos. Por fim, verificaram que o CBD a uma concentração de 0.125µg/ml é eficaz contra biofilmes de *Salmonella typhimurium*, permitindo concluir que o CBD em conjugação com um antibiótico pode vir a ser um tratamento eficaz contra estas duas estirpes (Gildea *et al.*, 2022).

Foi demonstrado em vários estudos que o CBD, quando combinado com antibióticos, como por exemplo, vancomicina, colistina e eritromicina, apresentou a capacidade de aumentar o efeito antimicrobiano contra a *Escherichia coli*. Também foi verificado em estudos realizados *in vitro*, que o CBD provocou uma despolarização da membrana da bactéria de Gram-positivo *Staphylococcus aureus* e esta atividade também interrompeu o potencial de membrana da bactéria mencionada (Saleemi *et al.*, 2022).

## **ii. Potencial antibacteriano do canabigerol (CBG)**

Vários estudos demonstraram que o canabigerol (CBG) tem a capacidade de atingir a membrana citoplasmática de bactérias de Gram-positivo. Estudos realizados por Saleemi e colaboradores (2022) comprovaram a atividade antibacteriana deste canabinóide através da inibição da sua capacidade de formar biofilmes, ou seja, provocou a eliminação dos biofilmes previamente formados (Saleemi *et al.*, 2022).

Para além disto, verificou-se que o CBG tem a capacidade de provocar efeitos antibacterianos, em conjugação com o antibiótico polimixina B, contra bactérias de Gram-negativo multirresistentes (Scott *et al.*, 2022), ou seja, foi possível verificar uma sinergia evidente entre estes dois componentes (Farha *et al.*, 2020). Esta sinergia explica-se através da ação da polimixina sobre a membrana externa de uma bactéria de Gram-negativo, permitindo que o CBG desempenhe as suas funções, isto é, que induza a hiperpolarização da membrana celular, resultando na redução da permeabilidade membranar e consequente morte bacteriana. Isto sugere, mais uma vez, que os canabinóides podem potencialmente melhorar a eficácia dos antibióticos já existentes, através de sinergismo (Saleemi *et al.*, 2022).

*Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) é considerada uma bactéria

multirresistente, responsável por várias infecções graves. Além da resistência específica a antibióticos, a capacidade de formação de biofilmes em tecidos necróticos e dispositivos médicos desempenha um papel importante em muitas infecções por MRSA. Farha e colaboradores (2020) analisaram a capacidade de inibição da formação destes biofilmes por ação de alguns canabinóides, recorrendo a ensaios, em que as bactérias MRSA foram tratadas com concentrações crescente de canabinóides, em condições que favorecem a formação de biofilme destas bactérias. Em todos os ensaios, foi possível verificar a correlação entre o grau de inibição da formação de biofilme e a atividade antibacteriana, ou seja, os canabinóides previamente conhecidos por ter grande atividade antibacteriana contra MRSA, suprimiram fortemente a formação de biofilme, sendo que o CBG foi o canabinóide que exibiu a atividade mais potente contra este mecanismo (Farha *et al.*, 2020).

Um desafio adicional na abordagem às infecções causadas por MRSA é a ocorrência de subpopulações persistentes inativas e não proliferantes, que demonstram elevados níveis de resistência a antibióticos. Essas células persistentes têm um papel significativo nas infecções crônicas e recorrentes causadas por *S. aureus*, tais como osteomielite e endocardite. Estas subpopulações demonstraram apresentar um elevado grau de tolerância aos antibióticos convencionais, tais como gentamicina, ciprofloxacina e vancomicina. Os mesmos investigadores realizaram estudos para avaliar a atividade dos canabinóides contra estas subpopulações. Concluiu-se que o CBG foi o canabinóide mais potente contra estas subpopulações, em contraste com a oxacilina e a vancomicina, que se apresentaram ineficazes (Farha *et al.*, 2020).

No estudo acima mencionado, concluiu-se que o CBG foi o canabinóide que apresentou uma atividade antibacteriana mais eficiente, pois este apresentou a capacidade de inibir MRSA, reprimir a formação de biofilme, erradicar biofilmes previamente formados e células persistentes e também concluiu-se que o CBG não apresentou atividade psicotrópica, nem sedativa e portanto, representa uma parte da planta *Cannabis sp.* que desperta um elevado interesse terapêutico (Farha *et al.*, 2020).

Noutro estudo realizado por Aqawi e colaboradores (2021) foi possível analisar a atividade dos canabinóides contra a bactéria de Gram-positivo *Streptococcus mutans*, que é o principal agente etiológico da cárie dentária e concluíram que o CBG apresenta efeitos antibacterianos contra a bactéria mencionada. O CBG atua através de diferentes

mecanismos, isto é, atua exercendo um efeito bacteriostático, alterando a estrutura da membrana e conduz a uma acumulação intracelular de estruturas semelhantes a mesossomas, provocando uma rápida hiperpolarização da membrana, diminuindo a fluidez da membrana e impedindo a redução do pH, normalmente causada pela bactéria *S. mutans* e que possibilita a desmineralização do esmalte no processo de desenvolvimento da cárie (Aqawi *et al.*, 2021).

Entre os anos 2005 e 2018, foram realizados vários estudos pelo investigador Klahn e colaboradores (2020), que concluíram que o CBG apresenta um efeito moderado, porém seletivo, na inibição do crescimento da bactéria *Mycobacterium intracellulare*. Também descobriram que o CBG e concentrações subletais de polimixina apresentam um efeito sinérgico contra bactérias de Gram-negativo, como *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses resultados adicionais reforçam a importância dos canabinóides, como o CBG, como principais candidatos promissores no desenvolvimento de novos antibióticos de amplo espectro, que apresentam a capacidade de combater um grande número de bactérias (Klahn, 2020).

Os mesmos investigadores anteriormente mencionados, através de alguns estudos, concluíram que o mecanismo de ação do CBG baseia-se na ruptura da integridade da membrana citoplasmática das bactérias. No entanto, apesar de serem leves e toleráveis, o CBG apresenta alguns efeitos colaterais, como por exemplo, tonturas, boca seca, distúrbios gastrointestinais ou cansaço. Outra desvantagem que o CBG também apresenta é a sua elevada lipofilicidade, que está naturalmente associada a uma baixa hidrosolubilidade. Este aspeto torna-se num problema, uma vez que, o CBG acumula-se em adipócitos de tecido adiposo, devido à sua natureza altamente lipofílica, que pode provocar efeitos indesejáveis a longo prazo, para o indivíduo que o está a consumir (Klahn, 2020), pois uma elevada lipofilicidade leva a que os canabinóides atravessem a barreira hematoencefálica e sejam prontamente distribuídos para tecidos com grandes quantidades de lípidos e membranas celulares neuronais (Mahmud *et al.*, 2021). Contudo, com o constante avanço da medicina, esses efeitos e essas desvantagens podem vir a ser minimizados ou erradicados por completo no futuro (Klahn, 2020).

### **iii. Potencial antibacteriano do canabicromeno (CBC) e do canabinol (CBN)**

Scott e colaboradores (2022) efetuaram estudos onde foi avaliada a eficácia de diferentes canabinóides na redução do conteúdo bacteriano da placa dentária e concluíram que o CBC e o CBN são os canabinóides mais eficazes para a redução do crescimento bacteriano (Scott *et al.*, 2022). Alguns estudos também demonstraram que o CBC apresenta uma atividade anti-inflamatória superior, quando comparado com a aspirina e a fenilbutazona (Klahn, 2020).

### **iv. Potencial antibacteriano do Ácido Canabidiólico (CBDA)**

Estudos realizados por Martinenghi (2020) e outros investigadores permitiram analisar os efeitos antimicrobianos do CBDA e forma descarboxilada do CBD. Estes dois compostos apresentaram atividade antibacteriana eficaz nas bactérias de Gram-positivo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, mas não foi observada atividade nas bactérias de Gram-negativo *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosas*. Esta atividade não foi observada, possivelmente, porque as bactérias de Gram-negativo apresentam na membrana externa lipopolissacarídeos e porinas, sendo este um fator decisivo na resistência da bactéria a agentes externos. Desta forma, estas bactérias são impermeáveis a macromoléculas e permitem apenas uma difusão limitada de moléculas hidrofóbicas (Martinenghi *et al.*, 2020). Verificou-se que o CBDA exibiu atividade antimicrobiana duas vezes menor quando comparada com a sua forma descarboxilada (Scott *et al.*, 2022).

### **v. Potencial antibacteriano do Ácido Canabicroménico (CBCA)**

Foi efetuada uma avaliação microscópica do efeito do CBCA contra *Bacillus subtilis*, onde foi possível verificar uma alteração da membrana bacteriana e do nucleóide, que levou à lise celular (Schofs *et al.*, 2021).

#### **vi. Potencial antibacteriano de outros agonistas dos recetores canabinóides**

Os agonistas CB2 naturais apresentam atividade anti-inflamatória e antioxidante e por esta razão, estes compostos têm grande relevância. O  $\beta$ -cariofileno é um agonista CB2 seletivo que pode ser encontrado nos óleos essenciais da *Cannabis sativa*. Esta substância apresenta baixa toxicidade, atividade anestésica local, ação antibacteriana e é anti-inflamatória. Alguns estudos demonstraram que o  $\beta$ -cariofileno apresenta efeitos antibacterianos contra a bactéria de Gram-negativo *Helicobacter pylori*, uma vez que, *in vitro*, o tratamento com essa substância diminuiu a expressão dos genes de replicação bacterianos necessários para o crescimento celular e erradicou a infecção causada por este patógeno, diminuindo também a inflamação nos tecidos estomacais infetados. Investigadores também efetuaram estudos semelhantes que comprovaram estes resultados, ou seja, foi possível concluir que após o tratamento com  $\beta$ -cariofileno proveniente da *Cannabis sativa*, os níveis de infecção por *Helicobacter pylori* e a inflamação da mucosa gástrica diminuíram. Outros estudos permitiram analisar a atividade antibacteriana de óleos essenciais de Fibre-Type isolados a partir de *Cannabis sativa L.* e os resultados demonstraram que os principais componentes destes óleos essenciais,  $\beta$ -cariofileno,  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno e  $\beta$ -mirceno, apresentam atividade antibacteriana contra as bactérias de Gram-positivo *Staphylococcus*, *Listeria*, *Enterococcus* e *Bacillus*, através da inibição do seu crescimento (Scott *et al.*, 2022).

#### **vii. Potencial antibacteriano dos endocanabinóides**

Recentemente, os efeitos dos endocanabinóides anandamina e 2-araquidonoilglicerol foram avaliados nas bactérias. Embora estes compostos apresentem baixa atividade bactericida contra MRSA, foi possível concluir que a anandamina e o 2-araquidonoilglicerol inibiram a formação de biofilmes bacterianos. Verificou-se que estes compostos afetaram a agregação celular, a hidrofobicidade e o potencial da membrana de várias bactérias. Desta forma, podem-se recorrer à anandamina e ao 2-araquidonoilglicerol no futuro, em conjugação com outros antibióticos, como por exemplo, a ampicilina e a gentamicina, para o tratamento de infecções causadas por MRSA (Saleemi *et al.*, 2022).

### **viii. Potencial antibacteriano do óleo essencial de *Cannabis sativa***

Marini e colaboradores (2018) realizaram um estudo em que o objetivo foi avaliar a atenuação da virulência da bactéria *Listeria monocytogenes* através do óleo essencial de *Cannabis sativa L.* Um dos fatores de virulência que esta bactéria apresenta é a presença de flagelos e a motilidade que estes lhe conferem, que posteriormente permitem uma adesão inicial à superfície e subsequente formação de biofilme e invasão celular. Neste estudo, verificaram que a presença em doses subletais do óleo essencial de *Cannabis sativa L.* reduz a motilidade bacteriana, e por consequência, afeta a formação de biofilme e a sua capacidade de invasão celular (Marini *et al.*, 2018).

Schofs e colaboradores (2021) descreveram a caracterização química de 17 óleos essenciais de *Cannabis sp.* e a sua atividade antibacteriana. Foi possível observar uma grande atividade antibacteriana contra algumas bactérias de Gram-positivo, tais como, *Enterococcus*, *Listeria*, *Bacillus* e *Staphylococcus*, que apresentaram uma concentração inibitória mínima semelhante ou inferior aos antibióticos convencionais, como a ampicilina e a ciprofloxacina (Schofs *et al.*, 2021).

### **ix. Potencial antibacteriano do Tetrahydrocannabinol (THC)**

Já foi demonstrado, em vários estudos, que os canabinóides exógenos, principalmente o THC, podem reduzir a resistência de algumas bactérias aos antibióticos em animais, tais como, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus albus*, o que sugere que poderá acontecer o mesmo em humanos (Śledziński *et al.*, 2020).

Klahn e colaboradores (2020) realizaram um estudo abrangente para investigar a relação entre a estrutura e a atividade de diferentes canabinóides encontrados naturalmente em plantas e nos seus derivados sintéticos, focando-se especificamente na sua capacidade em combater infecções provocadas por bactérias do género *Staphylococcus*. Este estudo foi efetuado num amplo conjunto de estirpes multirresistentes de *S. aureus*, incluindo EMRSA-15, que é uma das principais MRSA, efetuaram também na SA-1199B, que é uma estirpe multirresistente que possui uma mutação girase e para além disso, superexpressa o mecanismo de efluxo NorA, na RN-4220, que é uma estirpe resistente a

macrólidos e por fim, na XU212, que é uma estirpe resistente à tetraciclina, que superexpressa a bomba de efluxo TetK. Foi possível concluir que o THC, CBD, CBG, CBC, e o CBN exibiram uma atividade antiestafilocócica com grande potência contra todas as estirpes testadas, na maioria dos casos, superando até os antibióticos de referência norfloxacina, eritromicina, tetraciclina e oxacilina (Klahn, 2020).

O investigador anteriormente mencionado e colaboradores (2020) efetuaram um estudo, onde avaliaram a atividade de alguns canabinóides contra as bactérias MRSA. Foi possível concluir que o  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, CBN, CBD, CBG, CBCA e exo-THC apresentaram uma atividade antibacteriana muito elevada contra uma estirpe que apresenta elevada virulência, MRSA USA300 (Klahn, 2020).

Também foi avaliada a atividade antibiofilme de extratos etanólicos da planta *Cannabis sativa* pelos investigadores anteriormente mencionados. Conseguiram concluir que a capacidade de combate ao biofilme de todos os compostos canabinóides analisados contra a estirpe MRSA USA300 apresentou uma correlação significativa com a sua atividade específica contra *Staphylococcus*. Isto quer dizer que os principais canabinóides, como  $\Delta^8$ -THC, CBGA, CBG e exo-THC, suprimiram completamente a formação de biofilme proveniente da estirpe de bactéria anteriormente mencionada e o CBG foi o canabinóide que apresentou atividade antibiofilme mais potente (Klahn, 2020).

Alguns investigadores, incluindo Karas (2020), realizaram uma investigação com haxixe, onde avaliaram a sua atividade antimicrobiana contra alguns agentes patogénicos recorrentes em hospitais. Foi possível concluir que este extrato de *Cannabis* sp. apresenta uma ótima atividade antibacteriana contra a estirpe *S. aureus* 25923, MRSA, *E. coli* e *K. pneumoniae* (Karas *et al.*, 2020).

George Habib e colaboradores (2021) decidiram analisar o impacto dos canabinóides na flora oral e na saliva. Esta investigação permitiu concluir que o THC, o CBD e o CBN afetaram a interação entre diferentes bactérias orais, como *Porphyromona gingivalis* e *Treponema denticola* e o sistema imune (Habib *et al.*, 2021). Para além disso, Karas e mais investigadores (2020) descobriram que os canabinóides apresentam maior eficácia contra colónias de bactérias nas próteses dentárias, comparativamente com as pastas dos dentes comerciais, tais como, a Oral B® e a Colgate®, sugerindo que os canabinóides podem ser aplicados futuramente em tratamentos dentários (Karas *et al.*, 2020). Também

foi concluído que, devido às propriedades analgésicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, antipruriginosas e anticancerígenas dos canabinóides, estes podem surgir como terapia em medicina dentária, para o tratamento de dores de dentes, infecções bacterianas que causam periodontite, gengivite, doença periodontal, cárie dentária, infecções e abscessos das glândulas salivares, doenças orais onde existe inflamação, cancro nas glândulas orais e salivares, Síndrome de Ardência Bucal, ansiedade dentária e para a manutenção geral da higiene bucal. Devido a estas possíveis aplicações terapêuticas em medicina dentária, os canabinóides também podem ser uma alternativa mais segura às terapêuticas sintéticas convencionais, usadas no tratamento de doenças bucais e dentárias e aos produtos orais e odontológicos comerciais. No entanto, são necessários mais estudos científicos rigorosos para confirmar a segurança, tolerância, toxicidade, eficácia, dosagens e sistemas de administração dos mesmos, no tratamento de doenças orais e dentárias e os pacientes devem procurar aconselhamento médico antes de recorrer ao uso de produtos orais à base de canabinóides (Lowe *et al.*, 2021).

Em estudos adicionais, investigaram o perfil antibacteriano dos canabinóides contra *E. coli*, onde foi possível concluir que o CBG, CBC, CBD, CBN e o THC adquiriram uma atividade potente na presença de concentrações subletais de polimixina B, verificando-se ainda interações sinérgicas. Por exemplo, o CBG não apresentava atividade contra a bactéria mencionada e foi fortemente potencializado em conjugação com a polimixina B, em concentrações subletais. Outro exemplo de uma interação sinérgica foi entre um nonapeptídeo da polimixina B e o CBG. Este derivado da polimixina B é menos tóxico e perturba estritamente a membrana externa das bactérias de Gram-negativo, sugerindo que a indução da permeabilidade da membrana externa é suficiente para permitir a entrada e a atividade do CBG na bactéria (Farha *et al.*, 2020).

Óleos de semente e extratos de solvente orgânico provenientes da planta foram testados contra *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger* e *Candida albicans*. Foi possível verificar uma atividade potente contra bactérias de Gram-positivo e moderada a nenhuma atividade contra bactérias de Gram-negativo e fungos (Schofs *et al.*, 2021).

Schofs e colaboradores (2021) avaliou a atividade antibacteriana e antifúngica de diferentes extratos (aquoso e acetónico) de folhas de *C. sativa*. Foi possível verificar que ambos os extratos apresentaram zonas de inibição contra *P. aeruginosa*, *Vibrio cholerae*,

*Cryptococcus neoformans* e *C. albicans* (Schofs *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, têm sido realizados estudos relativamente ao impacto dos canabinóides nas doenças de pele, tais como, acne, psoríase, dermatite atópica e dermatite de contacto alérgica. Emilia Kwiecień e Dorota Kowalczyk (2023) concluíram que o CBDV (Canabidivarina), o CBC (Canabicromeno), o CBDP (Canabidiforol) e o CBN (Canabinol) apresentam potencial terapêutico. O CBDV apresenta propriedades anti-inflamatórias e, portanto, pode ser utilizado para aliviar sintomas cutâneos como comichão e inchaço no tratamento da dermatite atópica. Também existem evidências de que o CBDV, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, pode ter um efeito terapêutico nas lesões provocadas pelo acne. O CBC também apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e desta forma, pode ser benéfico no tratamento do acne, psoríase e dermatite atópica. O CBDP, exibindo propriedades anti-inflamatórias e analgésicas comparáveis ao CBD e ao CBG, pode ter uma influência positiva no tratamento de acne e de psoríase. O CBN como apresenta propriedades calmantes e analgésicas, pode apresentar efeitos positivos no tratamento de dermatite atópica e de dermatite de contacto alérgica. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar sua eficácia e segurança (Kwiecień e Kowalczyk, 2023).

Relativamente ao mecanismo de ação antibacteriano proveniente da planta, a permeabilidade da membrana é um ponto-chave. Foram realizados estudos pelo investigador Saleemi e colaboradores (2022), onde se verificou que a integridade celular e estrutura da parede da *Listeria monocytogenes* foram destruídas pelo terpeno limoneno, que é um composto que está presente na *Cannabis* sp., causando um esvaziamento de vários componentes celulares. Foram observadas transformações semelhantes na bactéria *Bacillus cereus*, provocadas pelo composto  $\beta$ -cariofileno (Saleemi *et al.*, 2022).

## **2. Potencial antiviral dos canabinóides**

Os vírus são agentes infecciosos, que apresentam a capacidade de invadir o corpo humano através de várias vias, tais como vias respiratórias, gastrointestinais, sistema geniturinário, ou pele. Após a sua entrada no corpo, estes agentes recorrem às células dos hospedeiros para efetuarem a replicação do seu material genético, ou seja, DNA ou RNA, dependendo do tipo de vírus. Embora o sistema imunológico normalmente apresente

eficácia no combate contra a maioria das infecções virais, em alguns casos, o vírus é tão agressivo, que é necessário recorrer a outro método, uma vez que o sistema imunitário não consegue erradicar a infecção sozinho (Lucaciu *et al.*, 2021).

Tal como existe atualmente escassez de antibióticos para bactérias, também existe uma grande escassez de antivirais. Nos últimos quatro anos, o mundo foi obrigado a enfrentar uma doença infecciosa emergente que provocou uma pandemia de COVID-19, causada pelo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), devido à falta de terapêuticas capazes de lutar contra esta infecção (Mahmud *et al.*, 2021). Assim, têm sido feitos estudos relativamente à ativação do sistema endocanabinóide como um possível tratamento para esta infecção, uma vez que os efeitos dos canabinóides no sistema imune apresentam potencial para limitar o funcionamento anormal deste sistema, quando o corpo apresenta uma infecção e portanto, reduzir a mortalidade provocada por este vírus (Lucaciu *et al.*, 2021).

Uma vez que o recetor CB1 está abundantemente distribuído no SNC, a sua ativação por meio de agonistas canabinóides apresenta impactos consideráveis em infecções virais presentes em tecidos neurais, nos pulmões e em tecidos hepáticos. Durante algumas infecções provocadas por vírus, a indução de recetores CB1 pode ativar algumas vias de sinalização, reduzindo a concentração de íões de cálcio celulares, provocando um transtorno na libertação de enzimas dependentes de cálcio, na produção de óxido nítrico, de óxido nítrico sintase e de mediadores pró-inflamatórios. Estes compostos desempenham papéis indesejáveis, aumentando as respostas do hospedeiro em infecções virais e promovem a replicação viral. Já a ativação dos recetores CB2 expressos nas células imunes altera a resposta imune, influenciando as infecções virais. A atividade imunomoduladora e anti-inflamatória dos recetores CB2 pode causar uma redução da resposta imune, pode suprimir a inflamação, regular a produção de citocinas e mediar a migração de células imunes (Mahmud *et al.*, 2021). Já foi comprovado que o THC é um agonista parcial de ambos os recetores endocanabinóides. Este canabinóide pode provocar efeitos psicotomiméticos, através da ativação do recetor CB1 e da sua envolvência no sistema imunológico por se ligar aos recetores CB2. Por outro lado, foi comprovado que o CBD apresenta um papel na regulação das respostas imunes e tem poucos ou até nenhuns efeitos psicotrópicos. Este canabinóide anteriormente mencionado atua como um antagonista dos recetores CB1 e agonista dos recetores CB2 (Sea *et al.*, 2023).

As atividades anti-inflamatórias dos canabinóides são caracterizadas por várias vias, como a regulação da produção, migração e capacidade funcional de células imunes (macrófagos, monócitos, neutrófilos, linfócitos, células dendríticas, células NK, fibroblastos e células endoteliais), redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP -1/CCL5, GM-CSF) e aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11, TGF- $\beta$ ) (Mahmud *et al.*, 2021).

### **i. Potencial antiviral dos canabinóides na COVID-19**

Realizaram-se estudos em ratos pelo investigador Mahmud e colaboradores (2021), onde foi permitido concluir que a administração intranasal de CBD provocou uma redução da secreção pró-inflamatória da citocina IL-6 e os sintomas da COVID-19 melhoraram. Também concluíram que, em humanos, a administração oral de THC e CBD mostrou uma redução significativa de TNF- $\alpha$ . Contudo, o CBD conjugado com NT-VRL-1, que diz respeito a uma formulação anti-inflamatória de terpenos, exibiu uma atividade antiviral potente contra o coronavírus humano hCoV-E229E na linhagem de células pulmonares humanas MRC-5. Esta conjugação exerceu efeitos antivirais aditivos ou sinérgicos mais elevados, comparativamente com a pirazofurina e plicirrizina, que são compostos anti-coronavírus associados à SARS (Síndrome respiratória aguda grave) (Mahmud *et al.*, 2021).

Foi determinada a atividade *in vitro* de THC e CBD contra SARS-CoV-2, que envolveu 32 canabinóides e SARS-CoV-2 Mpro (Protease Principal de SARS-CoV-2). Concluiu-se que o CBD se caracterizou como um agonista de PPAR $\gamma$ , logo, possivelmente pode exercer uma atividade antiviral e suprimir o início da tempestade de citocinas (resposta imunológica excessiva) na infecção provocada por COVID-19, regular a ativação de fibroblastos/miofibroblastos e inibir o desenvolvimento de fibrose pulmonar, resultando numa melhoria da função pulmonar em pacientes que recuperaram da doença. Os óleos essenciais de cânhamo exibiram uma inibição significativa da expressão génica de ACE2 e TMPRSS2, presentes em linhagens celulares de adenocarcinoma de pulmão H1299 em condições basais. Perante estas investigações, pode-se concluir que o CBD pode vir a ser usado como estratégia preventiva contra o COVID-19, para uso tópico, no futuro (Mahmud *et al.*, 2021).

Para além disso, o vírus SARS-CoV-2 desenvolveu novas estratégias na modulação das vias de sinalização do hospedeiro, como por exemplo, a via do interferão, de modo a favorecer a sua própria replicação, tornando-se numa vantagem para este microrganismo, mas numa desvantagem para a população. Sea e colaboradores (2023) realizaram um estudo, onde concluíram que o CBD pode bloquear a replicação do SARS-CoV-2, ativando o stress do retículo endoplasmático do hospedeiro, pois o CBD aumenta a acumulação de espécies reativas de oxigénio nas células e induzindo o interferão antiviral. Também descobriram que a expressão génica estimulada pelo interferão foi aumentada na presença de CBD, sugerindo um envolvimento da via do interferão na atividade antiviral do CBD. Quando um indivíduo apresenta infeção por SARS-CoV-2, este pode desencadear uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas, interferões, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dando origem a uma tempestade de citocinas. Em resposta a este evento, o sistema imunológico do hospedeiro torna-se hiperativo, dando origem a uma resposta inflamatória agressiva. Nos estados posteriores da infeção provocada por SARS-CoV-2, verificou-se que o CBD e o THC restringiram significativamente a libertação de citocinas induzidas pelo vírus e reduziram o recrutamento de células imunes para os tecidos, suprimindo assim a produção de citocinas que poderia provocar essa tempestade de citocinas anteriormente mencionada. O CBD, sendo um agonista do CB2, inibiu as vias de sinalização do recetor toll like 4/fator nuclear- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B), que são os principais mediadores da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, conclui-se que o CBD é um potencial agente antiviral, que pode atuar nos primeiros estados da infeção, impedindo a entrada e a replicação viral e também suprimindo a reação imune exagerada em estados posteriores. Existe um estudo recente que comprovou que os canabinóides CBGA e CBDA são os que apresentam as maiores afinidades no que diz respeito à ligação à proteína spike no vírus, bloqueando assim a infeção pelo vírus (Sea *et al.*, 2023).

Atualmente, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou quatro medicamentos provenientes de canabinóides, o Marinol (dronabinol), Syndros (dronabinol), Cesamet (nabilona) e Epidiolex (canabidiol (CBD)). No entanto, ainda não existem ensaios clínicos que envolvem esses medicamentos em pacientes com infeção provocada por SARS-CoV-2. Contudo, é possível realizar uma dedução dos seus efeitos, através das substâncias ativas de cada um deles. Desta forma, uma pesquisa *in vitro* recente comprovou que o CBD apresenta atividade antiviral mais potente do que outros

medicamentos de referência, como por exemplo, remdesivir, cloroquinona e lopinavir. Este estudo sugere que o CBD em combinação com outro medicamento se pode tornar numa opção de tratamento contra a infeção provocada pela COVID-19. Lucaciu e colaboradores (2021) realizaram um estudo onde foi possível comprovar que uma combinação de CBD, CBG e THCV reduziu as expressões de IL-6, IL-8 e ECA-2, destacando o efeito potencial do CBD em pacientes com SARS-CoV-2. No entanto, a evidência clínica atual não sustenta os efeitos clínicos dos canabinóides no tratamento do SARS-CoV-2, portanto o seu uso ainda não pode ser recomendado no que toca a esta infeção (Lucaciu *et al.*, 2021).

Embora as vacinas já tenham sido desenvolvidas e administradas e o número de infeções e de mortalidade tenha diminuído exponencialmente, as infeções provocadas por SARS-CoV-2 continuam a existir, pois o vírus sofre constantes e aleatórias mutações, levando à criação de novas variantes. Por esta razão, a comunidade científica está motivada para criar novas terapêuticas contra esta infeção (Sea *et al.*, 2023).

## **ii. Potencial antiviral dos canabinóides noutros vírus**

Relativamente a outros vírus, em alguns estudos realizados, foi verificado que os recetores CB2, ativados por agonistas canabinóides, suprimem a replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Também foi possível verificar que o THC apresentou uma diminuição na replicação do vírus da imunodeficiência símia (SIV) e inibiu a replicação lítica e a reativação do gama herpesvírus, indicando que, possivelmente, o sistema endocanabinóide esteja envolvido na regulação da sua latência. Também foi possível verificar que os extratos da planta *Cannabis sativa* exibiram uma atividade antiviral considerável contra o vírus da doença de Newcastle (NDV), que afeta todas as espécies avícolas. Um estudo *in vitro* realizado com CBD revelou uma propriedade inibitória deste canabinóide contra a replicação do vírus da hepatite C (Mahmud *et al.*, 2021).

### iii. Potencial antiviral dos terpenos

Os terpenos são óleos essenciais aromáticos e são secretados pelas mesmas glândulas da *Cannabis* sp., que produzem canabinóides, tais como, CBD e THC. Os terpenos apresentam várias atividades farmacológicas, como por exemplo, anticancerígena, antibacteriana, antiviral, antifúngica, anti-inflamatória e antioxidante. Já foi comprovado que estas substâncias apresentam a capacidade de inibir a replicação viral (Sea *et al.*, 2023).

Foram efetuados estudos onde se analisou a combinação entre o CBD e a estirpe HCoV-229E do coronavírus e concluiu-se que esta combinação melhorou o efeito antiviral contra a infecção provocada por SARS-CoV-2, através da inibição da replicação do vírus e sugerindo ainda um efeito sinérgico entre o CBD e os terpenos. No entanto, ainda serão necessários mais estudos para chegar a conclusões mais claras (Sea *et al.*, 2023).

Sea e colaboradores (2023) comprovaram que os óleos essenciais que contêm terpenos apresentam atividade antiviral contra o vírus HSV-1, incluindo as estirpes HSV-1 resistentes ao aciclovir (Sea *et al.*, 2023).

### 3. Potencial antifúngico dos canabinóides

Já foi comprovado em alguns estudos que extratos da planta *C. sativa*, óleos essenciais e os seus fitoconstituintes apresentam uma atividade antifúngica considerável. *Candida albicans* é um fungo dimórfico patogénico, que provoca oportunisticamente vários tipos de infeções em humanos e apresenta resistência ao fluconazol. É o fungo que apresentou uma maior suscetibilidade a extratos de *C. sativa*, óleos essenciais e outros compostos. Para além disso, os óleos essenciais da planta formaram um sinergismo completo com o fluconazol contra a *C. albicans*. Também existem evidências da atividade de *C. sativa* contra espécies de *Candida*, contra *Fusarium* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus* sp. No entanto, são necessários mais estudos para chegar a conclusões mais claras que possam permitir o uso da *C. sativa* em infeções fúngicas, principalmente destinadas a uso externo (Mahmud *et al.*, 2021).

#### **4. Potencial antiparasitário dos canabinóides**

O *Plasmodium falciparum* caracteriza-se como um protozoário parasita responsável pela malária em humanos. Estes parasitas invadem preferencialmente os eritrócitos do hospedeiro onde proliferam. Devido a uma urgência na busca de medicamentos contra esta infecção, alguns investigadores analisaram a atividade da *C. sativa*. Descobriram que, *in vitro*, o 4-acetoxicanabicromeno, 5-acetil-4-hidroxicanabigerol e 10S hidroxicanabinol mostraram uma atividade antimalárica leve a moderada (Śledziński *et al.*, 2021).

#### **IV. REAÇÕES ADVERSAS PROVOCADAS PELO USO DE CANÁBIS E DOS SEUS CONSTITUINTES**

Embora o uso da *Cannabis* sp. e dos seus constituintes apresente propriedades antimicrobianas, o seu uso também pode estar associado a vários efeitos adversos. A gravidade desses efeitos depende da idade precoce de início de consumo de canábis e da concentração de canabinóides presente no produto, em que quanto mais cedo o consumidor recorre ao uso de canábis e quanto maior a quantidade de canabinóides presentes no produto, mais grave os efeitos adversos vão ser (Cohen, Weizman e Weinstein, 2019). Uma microbiota oral alterada com aumento de *Streptococcus* e *Actinomyces* e menor quantidade de *Neisseria*, risco de doenças sexualmente transmissíveis em homens, indivíduos seropositivos para hepatite C e aumento do risco de infeções provocadas por fungos são alguns dos efeitos adversos provocados pelo uso de canabinóides. Para além disto, Hong e mais investigadores verificaram que a exposição ambiental ao fumo da *Cannabis* sp., em crianças, aumenta a probabilidade de doenças respiratórias provocadas por vírus. Portanto, se por um lado, a *Cannabis* sp. apresenta propriedades contra bactérias, vírus e fungos, por outro lado, o seu uso está associado a vários riscos microbianos. No entanto, são necessários mais estudos para compreender esta relação (Hong *et al.*, 2022). Também foram verificadas mais reações adversas noutros estudos realizados. Geralmente, a administração de canábis afeta as funções cognitivas, respiratórias, cardiovasculares e psicológicas do consumidor. O uso de canabinóides provoca deficiências cognitivas, aumentando o risco de acidentes rodoviários. No entanto, várias publicações descreveram que a associação entre canábis e acidentes rodoviários não é tão evidente comparativamente com a associação entre álcool e acidentes rodoviários. Infelizmente, entre os consumidores de canábis, há menos consciência do impacto negativo do consumo de canábis nas capacidades de condução em comparação com o álcool, concluindo-se que é importante e necessário alertar para este efeito. Também foi observada a associação entre o uso de canábis e depressão, sugerindo que o seu consumo elevado pode estar associado a um risco aumentado de desenvolver uma perturbação depressiva. No entanto, os estudos disponíveis não são suficientes para fornecerem um mecanismo claro subjacente à associação entre o consumo crónico de canábis e perturbações mentais. Assim, a evidência genética demonstrou que os sintomas de perturbações do humor entre os consumidores crónicos de canábis foram

observados principalmente entre os consumidores que tinham uma predisposição genética, sugerindo que as condições psiquiátricas após o consumo de canabinóides podem estar relacionadas com uma predisposição genética. Relativamente aos efeitos respiratórios, verificou-se que o uso de canábis através de vaporização apresentava resultados promissores, uma vez que foram relatados menos efeitos adversos em consumidores de canabinóides através de vaporização, comparativamente com as outras vias de administração. Também foi verificado que o uso de canábis pode provocar insuficiência cardíaca e o tratamento crónico com esta substância altera as funções reprodutivas. Alguns estudos demonstraram que bebês expostos à canábis no útero apresentavam deficiências cognitivas e cerebrais persistentes. No seu conjunto, estes efeitos adversos cruciais enfatizam o potencial de risco dos canabinóides para o cérebro, que está em processo de maturação. No entanto, os estudos sobre os efeitos adversos dos canabinóides sofrem de uma vasta gama de limitações metodológicas e existe também um desafio crítico na comparação dos efeitos adversos do consumo recreativo desta substância, que geralmente é feito por jovens adultos que a fumam, e os riscos de uso médico por adultos, geralmente por via oral, tornando-se necessária a constante pesquisa relativamente a este tema para chegar a conclusões mais claras e definitivas (Cohen *et al.*, 2019).

## V. CONCLUSÃO

A investigação sobre o potencial antimicrobiano dos canabinóides forneceu informações valiosas sobre sua eficácia contra uma ampla gama de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus. As propriedades químicas únicas dos canabinóides, combinadas com as suas interações com terapêuticas existentes, contribuem para os seus efeitos antimicrobianos e torna-os um caminho promissor para combater infecções resistentes a medicamentos.

Foi permitido concluir que os canabinóides exercem os seus efeitos através de múltiplas vias, incluindo a ruptura de membranas microbianas, modulação de respostas imunes e interferência com fatores de virulência microbiana. Essas descobertas fornecem uma base sólida para pesquisas futuras e o desenvolvimento de estratégias antimicrobianas direcionadas, baseadas em canabinóides. Também foi possível chegar à conclusão que o uso de combinações de canabinóides e outros fármacos convencionais podem, potencialmente, conduzir a um efeito sinérgico com capacidades terapêuticas aprimoradas.

Além disso, a exploração de canabinóides como opções terapêuticas alternativas demonstrou o seu potencial para abordar as limitações dos antibióticos convencionais. Os canabinóides oferecem uma nova potencial abordagem para combater microrganismos resistentes a medicamentos, reduzindo potencialmente a dependência de agentes antimicrobianos tradicionais que se tornaram menos eficazes. No entanto e apesar do CBG ter sido o canabinóide que apresentou maior eficácia, relativamente a este estudo, é essencial reconhecer que são necessárias mais investigações para entender completamente o perfil de segurança, as melhores vias de administração, possíveis interações com outros medicamentos, a dosagem ideal e os possíveis efeitos colaterais associados ao uso de canabinóides, pois, atualmente, estamos em fases iniciais de integração dos produtos de *Cannabis* sp. na prática clínica e apesar deste progresso, ainda há uma escassez significativa de ensaios clínicos abrangentes que examinem a segurança e a eficácia dos canabinóides. Consequentemente, avaliar com precisão os potenciais benefícios e riscos do uso de canabinóides em vários cenários, continua a ser altamente desafiador, nos dias de hoje. Com o constante avanço da medicina, eventualmente, será

possível chegar a conclusões claras e explícitas relativamente a este tema. Outra questão crucial a ser abordada é a ausência de biomarcadores prontamente acessíveis, que possam indicar a capacidade de resposta dos pacientes aos tratamentos com canabinóides.

A avaliação científica dos benefícios médicos da *Cannabis* sp. e seus derivados permanece difícil devido a vários fatores. Isso inclui preconceito social contra a *Cannabis* sp., desinformação espalhada por defensores da medicina alternativa, conflitos legais em torno do seu uso e os reconhecidos riscos à saúde associados ao THC, especialmente entre crianças e adolescentes.

As descobertas aqui apresentadas fornecem um forte incentivo para uma maior exploração de terapias baseadas em canabinóides, incluindo a avaliação dos seus efeitos sinérgicos com antibióticos existentes e a identificação de derivados canabinóides específicos com atividade antimicrobiana aprimorada.

Em suma, o potencial antimicrobiano dos canabinóides oferece um caminho promissor para abordar a crescente ameaça de microrganismos resistentes a medicamentos. No futuro, a investigação e o desenvolvimento contínuos de estratégias antimicrobianas baseadas em canabinóides possuem bastante potencial para revolucionar o campo do tratamento de doenças infecciosas e melhorar os resultados globais de saúde. No entanto, são ainda necessárias mais pesquisas e estudos clínicos para fundamentar a sua aplicação terapêutica, é necessário avaliar o seu real risco-benefício e a aplicação dos canabinóides deve ser muito bem fundamentada e o seu uso deve ser ponderado.

## VI. BIBLIOGRAFIA

ADF. (2023). *What are cannabinoids?* Alcohol and Drug Foundation's. Disponível em: <https://adf.org.au/drug-facts/cannabinoids/>. Acedido em: 2023-04-05.

Almogi-Hazan, O. and Or, R. (2020). Cannabis, the endocannabinoid system and immunity—the journey from the bedside to the bench and back. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), pp. 1–17.

Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58(4), pp. 315–348.

Aqawi, M. *et al.* (2021). Anti-Bacterial Properties of Cannabigerol Toward Streptococcus mutans. *Frontier in Microbiology*, 12, p. 656471.

Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(6), pp. 241–254.

Barrales-Cureño, H. J. *et al.* (2020). Chemical characteristics, therapeutic uses, and legal aspects of the cannabinoids of Cannabis sativa: a review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63, p. e20190222.

Battista, N. *et al.* (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, p. 19633.

CFIA. (2020). *The Biology of Cannabis sativa L. (Cannabis, hemp, marijuana)*. Government of Canada. Disponível em: <https://inspection.canada.ca/en/plant-varieties/plants-novel-traits/applicants/directive-94-08/biology-documents/cannabis-sativa>.

Cohen, K., Weizman, A. and Weinstein, A. (2019). Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 105(5), pp. 1139–1147.

Duarte, C. (2012). O potencial analgésico dos canabinóides. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 21(3), pp. 13–18.

Farag, S. and Kayser, O. (2017). The cannabis plant: botanical aspects. in *Handbook of cannabis and related pathologies*. Elsevier, pp. 3–12.

Farha, M. A. *et al.* (2020). Uncovering the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis. *ACS Infectious Diseases*. 2020/02/06, 6(3), pp. 338–346.

Finn, D. P. *et al.* (2021). Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*, 162, pp. S5–S25.

Gildea, L. *et al.* (2022). Cannabis sativa CBD extract shows promising antibacterial activity against *Salmonella Typhimurium* and *S. newington*. *Molecules*, 27(9), p. 2669.

Habib, G., Steinberg, D. and Jabbour, A. (2021). The impact of medical cannabis consumption on the oral flora and saliva. *PLoS One*, 16(2), p. e0247044.

Hanuš, L. O. (2009). Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Medicinal Research Reviews*, 29(2), pp. 213–271.

Hong, H. J. *et al.* (2022). The Antimicrobial Properties of Cannabis and Cannabis-Derived Compounds and Relevance to CB2-Targeted Neurodegenerative Therapeutics. *Biomedicines*, 10(8), pp. 1–12.

INFARMED. (2019). *Deliberação N.º 11/CD/2019*. INFARMED. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>.

Karas, J. A. *et al.* (2020). The antimicrobial activity of cannabinoids. *Antibiotics*, 9(7), pp. 1–10.

Kaufman, P. (2022). *What Is the Endocannabinoid System (ECS)? Endocannabinoids, Receptors, Research, and More*. Disponível em: <https://www.everydayhealth.com/marijuana/endocannabinoid-system/>. Acedido em: 2023-06-05.

Klahn, P. (2020). Cannabinoids-promising antimicrobial drugs or intoxicants with benefits? *Antibiotics*, 9(6), pp. 1–26.

- Kopustinskiene, D. M. *et al.* (2022). Cannabis sativa L. Bioactive compounds and their protective role in oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, 11(4), p. 660.
- Kwiecień, E. and Kowalczyk, D. (2023). Therapeutic Potential of Minor Cannabinoids in Dermatological Diseases—A Synthetic Review. *Molecules*, 28(16).
- Lal, S. *et al.* (2021). Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research*, 163, p. 105302.
- Lowe, H. *et al.* (2021). The current and potential application of medicinal cannabis products in dentistry. *Dentistry Journal*, 9(9), pp. 25–32.
- Lu, H.-C. and Mackie, K. (2021). Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6), pp. 607–615.
- Lucaciu, O. *et al.* (2021). In quest of a new therapeutic approach in COVID-19: the endocannabinoid system. *Drug Metabolism Reviews*, 53(4), pp. 478–490.
- Magrabi, T. (2024). *Female vs. Male Cannabis Plants: How They're Similar*. Disponível em: <https://leafwell.com/blog/female-vs-male-weed-plants/#how-to-tell-male-and-female-cannabis-plants-apart>. Acedido em: 2023-06-17.
- Mahmud, M. S. *et al.* (2021). Antimicrobial and antiviral (SARS-CoV-2) potential of cannabinoids and Cannabis sativa: A comprehensive review. *Molecules*, 26(23), pp. 72–79.
- Marini, E. *et al.* (2018). Attenuation of *Listeria monocytogenes* virulence by Cannabis sativa L. Essential oil. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(AUG), p. 293.
- Martinenghi, L. D. *et al.* (2020). Isolation, purification, and antimicrobial characterization of cannabidiolic acid and cannabidiol from cannabis sativa l. *Biomolecules*, 10(6), pp. 1–16.
- Maurya, N. and Velmurugan, B. K. (2018). Therapeutic applications of cannabinoids. *Chemico-Biological Interactions*, 293, pp. 77–88.
- Odieka, A. E. *et al.* (2022). The medicinal natural products of Cannabis sativa Linn.: A review. *Molecules*, 27(5), p. 1689.

OPCM. (2024). *Canábis Medicinal Aprovada*. Disponível em: <https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>. Acedido em: 2023-07-01.

Pisanti, S. and Bifulco, M. (2017). Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(3), pp. 195–198.

Salami, S. A. *et al.* (2020). It is our turn to get cannabis high: Put cannabinoids in food and health baskets. *Molecules*, 25(18), p. 4036.

Saleemi, M. A. *et al.* (2022). Antimicrobial and Cytotoxic Effects of Cannabinoids: An Updated Review with Future Perspectives and Current Challenges. *Pharmaceuticals*, 15(10), pp. 112–120.

Schofs, L., Sparo, M. D. and Sanchez Bruni, S. F. (2021). The antimicrobial effect behind Cannabis sativa. *Pharmacological Research Perspectives*, 9(2), p. e00761.

Schurman, L. D. *et al.* (2020). Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 258, pp. 323–353.

Scott, C., Neira Agonh, D. and Lehmann, C. (2022). Antibacterial Effects of Phytocannabinoids. *Life*, 12(9), pp. 92–99.

Sea, Y. L. *et al.* (2023). Cannabis as antivirals. *Journal of Applied Microbiology*, 134(1), pp. 1–9.

Silva, M. (2015). Potencial terapêutico dos canabinóides. Boletim do CIM. *Revista da Ordem dos Farmaceuticos*, pp. 1–2.

Śledziński, P. *et al.* (2018). The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Medicine*, 7(3), pp. 765–775.

Śledziński, P., Nowak-Terpiłowska, A. and Zeyland, J. (2021). Cannabinoids in medicine: Cancer, immunity, and microbial diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), pp. 1–22.

Walsh, K. B., McKinney, A. E. and Holmes, A. E. (2021). Minor cannabinoids: biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses. *Frontiers in Pharmacology*, 12, p. 777804.