

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ALINE MARIA MONTEIRO DUARTE
RAQUEL TAMIRIS NASCIMENTO DOS SANTOS

**POTENCIAL AUXILIADOR DO CANABIDIOL
CONTRA *klebsiella pneumoniae* E *staphylococcus
aureus* EM COMBINAÇÃO COM A POLIMIXINA B E A
BACITRACINA RESPECTIVAMENTE**

RECIFE / 2023

ALINE MARIA MONTEIRO DUARTE
RAQUEL TAMIRIS NASCIMENTO DOS SANTOS

**POTENCIAL AUXILIADOR DO CANABIDIOL
CONTRA *klebsiella pneumoniae* E *staphylococcus
aureus* EM COMBINAÇÃO COM A POLIMIXINA B E A
BACITRACINA RESPECTIVAMENTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE / 2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

D812p Duarte, Aline Maria Monteiro.
Potencial auxiliador do canabidiol contra *klebsiella pneumoniae* E *staphylococcus aureus* em combinação com a polimixina B e A bacitracina respectivamente/ Aline Maria Monteiro Duarte; Raquel Tamiris Nascimento dos Santos. - Recife: O Autor, 2023.
25 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Canabidiol. 2. Polimixina B. 3. Bacitracina. 4. Staphylococcus aureus. 5. Klebsiella pneumoniae. I. Santos, Raquel Tamiris Nascimento dos. II. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 616-071

Foi pensando nas pessoas que executamos este projeto, por isso dedicamos este trabalho a todos aqueles a quem esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, e aos nossos mentores por ter permitido que tivéssemos saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho.

A Alicia Helena, pela inspiração ao tema.

Aos familiares e amigos, que incentivaram e demonstraram apoio e acreditaram no nosso objetivo ao longo de todo o período em que nos dedicamos a este trabalho.

A equipe docente que nos acompanhou desde o começo da produção até este período vigente, em especial ao nosso orientador, Dr. Andriu dos Santos Catena, que nos conduziu com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento.

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”

Hipócrates

POTENCIAL AUXILIADOR DO CANABIDIOL CONTRA *klebsiella pneumoniae* E *staphylococcus aureus* EM COMBINAÇÃO COM A POLIMIXINA B E A BACITRACINA RESPECTIVAMENTE

ALINE MARIA MONTEIRO DUARTE
RAQUEL TAMIRIS NASCIMENTO DOS SANTOS

RESUMO: Diante da crescente ameaça de resistência antimicrobiana que se desenha como uma das maiores crises de saúde global, é crucial explorar estratégias inovadoras. A pressão seletiva praticada pelo uso limitado de antibióticos está levando ao surgimento de cepas bacterianas cada vez mais resistentes, tornando essencial a busca por tratamentos mais eficazes. Esta revisão sistemática apresenta uma análise detalhada das evidências disponíveis sobre a eficácia do canabidiol em combinação com os antibióticos Bacitracina e Polimixina B no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. Este estudo abrangeu uma série de estudos publicados, incorporando uma análise metódica que incluiu ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e investigações in vitro. Essa ampla abordagem envolveu uma compreensão mais abrangente e aprofundada da interação entre o canabidiol e os antibióticos Bacitracina e Polimixina B. Os ensaios clínicos controlados foram cruciais para avaliar a eficácia terapêutica do canabidiol em combinação com os antibióticos indicados. Paralelamente, os estudos de coorte se desenvolveram significativamente, fornecendo dados sobre possíveis estudos clínicos e a tolerabilidade do CBD. Além disso, os estudos in vitro desempenharam um papel fundamental na elucidação dos mecanismos de ação subjacentes à sinergia observada entre o canabidiol e as bactérias. Esta revisão fornece uma visão abrangente da aplicabilidade clínica desta combinação terapêutica, ilustrando o avanço nas pesquisas e desenvolvimento do canabidiol como adjuvante antimicrobiano.

Palavras chaves: Canabidiol, Polimixina B, Bacitracina, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Faced with the growing threat of antimicrobial resistance, which is emerging as one of the biggest global health crises, it is crucial to explore innovative strategies. The selective pressure practiced by the limited use of antibiotics is leading to the emergence of increasingly resistant bacterial strains, making the search for more effective treatments essential. This systematic review presents a detailed analysis of the available evidence on the effectiveness of cannabidiol in combination with the antibiotics Bacitracin and Polymyxin B in the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. This study encompassed a range of published studies, incorporating a meticulous analysis that included controlled clinical trials, cohort studies and in vitro investigations. This broad approach involved a more comprehensive and in-depth understanding of the interaction between cannabidiol and the antibiotics Bacitracin and Polymyxin B. Controlled clinical trials were crucial to evaluate the therapeutic efficacy of cannabidiol in combination with the indicated antibiotics, in parallel, cohort studies were have developed significantly, providing data on potential clinical studies and the tolerability of CBD. Furthermore, in vitro studies have played a key role in elucidating the mechanisms of action underlying the observed synergy between cannabidiol and bacteria. This review provides a comprehensive overview of the clinical applicability of this therapeutic combination, illustrating the advancement in research and development of cannabidiol as an antimicrobial adjuvant.

Keywords: Cannabidiol, Polymyxin B, Bacitracin, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
3.1 Resistência bacteriana.....	11
3.1.1.2 Mecanismos de ação e resistência à Bacitracina.....	14
3.1.2.1 Mecanismos de ação e resistência à Polimixina B.....	16
3.2 Cannabis sativa e seu contexto histórico.....	18
3.2.1 Canabidiol.....	19
3.2.2 Sistema endocanabinoide.....	19
3.2.3 Aplicações terapêuticas.....	20
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
5.1 Canabidiol em combinação com a Bacitracina em ação contra a Staphylococcus Aureus.....	25
5.2 Canabidiol em combinação com a Polimixina B em ação contra a Klebsiella Pneumoniae.....	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	29

INTRODUÇÃO

A partir da descoberta da penicilina em 1928, os antibióticos salvaram milhões de vidas em todo o mundo de uma variedade de infecções. No entanto, a resistência antimicrobiana é uma crise global de saúde pública que ameaça a nossa capacidade de tratar com sucesso infecções bacterianas. Sir Alexander Fleming, o descobridor da penicilina, alertou para o risco de resistência devido à subdosagem, mas só agora a compreensão da magnitude do risco de resistência chega a um público mais vasto. Estudos recentes sugerem que, até 2050, as infecções bacterianas causam mais mortes do que o câncer ou a diabetes (MCEWEN, COLLIGNON, 2018).

Enfrentar o uso abusivo e mortes devido à automedicação levou ao desenvolvimento de bactérias mais resistentes e letais. Com base nesse cenário, foi concentrada a atenção em duas bactérias específicas e distintas, com altos índices de resistência antimicrobiana em hospitais, com o uso excessivo e indevido desses antibióticos. O principal combustível desse processo é a pressão seletiva, se observa essa clara relação entre o uso desses medicamentos e o surgimento de cepas multirresistentes (ARANCIBIA, 2019).

As espécies que apresentaram maiores níveis de resistência são a *Klebsiella pneumoniae* que foi o terceiro patógeno identificado como agente causador de infecções da corrente sanguínea, principalmente em pacientes imunocomprometidos e a *Staphylococcus aureus*, que é o agente causador de várias infecções que se espalham pela corrente sanguínea causando sepse, pneumonia e endocardite. Sua característica marcante é a formação de abscessos no local da infecção. Essa resistência aos antibióticos está a acelerar tendo como ponto chave o crescente uso indiscriminado de antibióticos (THUY et al., 2021).

Nenhuma nova classe molecular foi descoberta e aprovada para uso clínico desde a década de 1960, é essencial que haja melhores tratamentos para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, já que elas apresentam uma considerável resistência a medicamentos e ainda causam mortalidade substancial. Nesse contexto, muitas substâncias têm sido analisadas quanto ao seu potencial antibacteriano. Ao combinar um antimicrobiano com um composto auxiliar, menos medicamento é necessário para inibir ou dissipar esse crescimento. Desta forma, essa estratégia pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento e resistência da bactéria (MARTINENGI et al., 2021).

Os canabinóides, especialmente o Canabidiol (CBD), despertam interesse na comunidade científica devido às suas propriedades farmacológicas e capacidade antimicrobiana contra bactérias, inclusive os resistentes aos medicamentos. Embora mais estudos sejam necessários para compreender completamente seu mecanismo de ação, a terapia combinada de ação canabinóides, como o CBD, com antibióticos está emergindo como uma estratégia promissora. O CBD, mesmo não sendo um antibiótico, aumenta a eficácia dos antibióticos por meio de diferentes mecanismos, como o protetor da formação de biofilme e alterações na membrana bacteriana (VEIGA et al., 2023).

Com base nos dados atuais, pesquisas em andamento visam compreender a interação entre o Canabidiol (CBD) e as antibióticos, e passam a explorar seu poder antimicrobiano como um adjuvante promissor. Este estudo fornece uma perspectiva revelada do potencial do CBD, apontando para avanços anunciados na pesquisa e desenvolvimento desse composto como um agente antimicrobiano auxiliar. Os dados apresentados abrem o caminho para a utilização dos fitocanabinoides como uma abordagem promissora no combate a diversas doenças e enfermidades, sinalizando uma fronteira emocionante e inovadora no auxílio à saúde humana.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Apresentar o potencial antibacteriano e terapêutico do canabidiol em relação à sua relevância clínica, ressaltando a necessidade urgente de mais estudos direcionados à atividade antibacteriana do composto.

2.2 Objetivos específicos

- Demonstrar a capacidade antibacteriana do canabidiol contra bactérias de multirresistência.
- Evidenciar a resistência bacteriana no uso dos antibióticos existentes.
- Confirmar a importância da terapia combinada frente às bactérias de multirresistência com a função de inibir mecanismos de crescimento bacteriano em comparação com o uso do antibiótico sozinho

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Resistência bacteriana

A resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública nos últimos anos. O processo de resistência bacteriana é uma habilidade natural da bactéria que por meio da pressão seletiva faz com que a mesma expresse genes capazes de medir o desempenho do antibiótico por mobilidade, transferência de plasmídeo, conversão espontânea do DNA modificando o local-alvo e bloqueio ou proteção do antibiótico. No entanto, essa habilidade está sofrendo de forma significativa um crescimento com o uso indiscriminado de fármacos, facilitando o surgimento de mecanismos de resistência (CAPOZZI, MAURICI, PANÁ, 2019).

Nos últimos anos, o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos tornou-se cada vez mais evidente, representando um problema de saúde pública global, apesar de que a pandemia da COVID-19 representa a crise de saúde global que define a nossa geração. As autoridades de saúde pública há muito tempo alertam para outra ameaça iminente: a crise de resistência antimicrobiana. A

inutilidade dos antibióticos levou ao aumento de infecções em todo o mundo. Infecções hospitalares descontroladas, juntamente com a cultura da automedicação, sucumbiu na prevalência de bactérias resistentes a antibióticos aumentando em taxas alarmantes (GEORGE et al., 2022).

De acordo com um relatório da Organização das Nações Unidas(ONU)a resistência antimicrobiana (RAM) é uma das maiores ameaças à saúde global, afetando a capacidade de tratar doenças infecciosas comuns, como infecções do trato respiratório, infecções sexualmente transmissíveis e infecções do trato urinário.De acordo com a ONU, em nível global, estima-se que mais de 700.000 pessoas morrem anualmente devido a infecções resistentes a medicamentos. Sem ações sérias para conter essa resistência, esse número pode crescer para 10 milhões de mortes por ano até 2050 (ONU.,2019).

No Brasil, os dados específicos variam dependendo da região e dos microrganismos. Segundo informações do Ministério da Saúde e de estudos epidemiológicos, há preocupações crescentes com resistência bacteriana em hospitais, incluindo bactérias como *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) e *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KPC), entre outros. Essas bactérias causam infecções de corrente sanguínea, no trato respiratório e abscessos (MINISTÉRIO DA SAÚDE.,2022).

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) Dados de vigilância epidemiológica apontam para taxas variadas de resistência bacteriana em diferentes regiões do país. Por exemplo, a resistência de algumas cepas de bactéria pode superar 50% em certas áreas, o que representa um desafio significativo no tratamento de infecções.Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso inadequado desses medicamentos é responsável por mais de 10% das internações hospitalares no mundo a cada ano.Programas de vigilância epidemiológica e estratégias de controle de infecções são implementados para monitorar e conter a propagação da resistência bacteriana no Brasil, com foco em hospitais e unidades de saúde (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE.,2022).

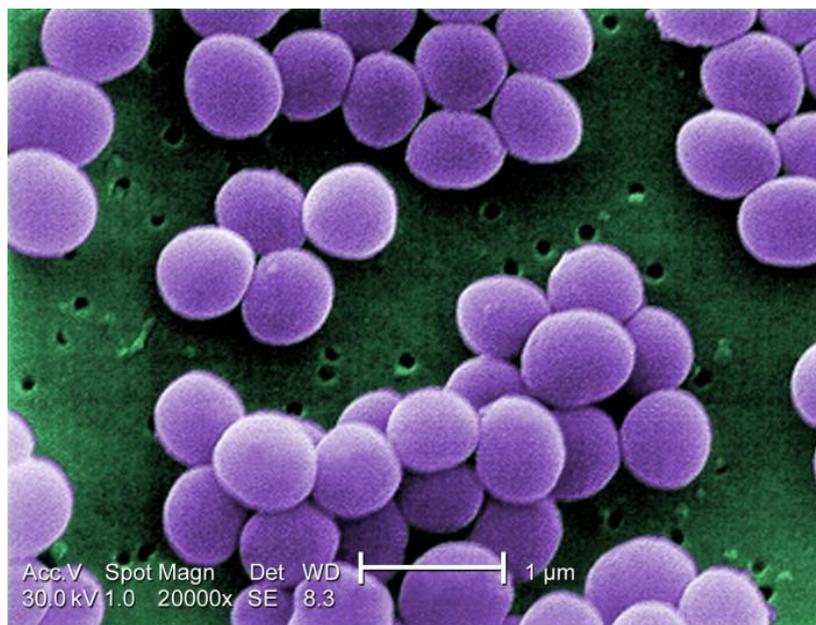
3.1.1 *Staphylococcus aureus*

A *Staphylococcus aureus* é um patógeno gram-positivo(GP), anaeróbio facultativo de coagulase positiva e catalase positiva pertencente à família Staphylococcaceae, é uma bactéria esférica com aproximadamente 1 µm de diâmetro que forma cachos semelhantes a uvas. Seu fator de virulência consiste na formação de biofilme, proteína A, produção de Betalactamase e exotoxinas. A *S. aureus* é um comensal que geralmente ocorre de forma assintomática em partes do corpo humano, como pele, glândulas cutâneas e membranas mucosas, quando causam diversas infecções que se espalham pela corrente sanguínea e infectam órgãos distantes, as infecções de pele costumam se manifestar como bolhas, abscessos, vermelhidão e inchaço na área infectada (CHEN et al., 2022).

Sua parede celular é constituída por uma cápsula frouxa de polissacarídeos que auxiliam as bactérias ao impedir a quimiotaxia e da fagocitose, também facilita a

aderência a materiais sintéticos e é rica em peptidoglicano que confere maior rigidez à parede. Também possui a capacidade de se adaptar rapidamente a diferentes ambientes, muitas vezes inóspitos devido ao pH, umidade, pressão osmótica ou deficiência de nutrientes (VISANSIRIKUL, KOLODZIEJ, DEMCHENKO, 2020).

Figura 04 - Bactéria *Staphylococcus aureus* retirada de uma cultura de resistência intermediária.



Fonte: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=11157>

S. aureus foi um dos primeiros patógenos descritos, datando de 1880. A bactéria foi isolada de uma infecção de ferida cirúrgica por Alexander Ogston e até descobriu que a bactéria pode formar abscessos quando injetada em camundongos. Em 1882, Ogston cunhou o termo *Staphylococcus* para este gênero. No entanto, isto não é surpreendente, pois foi, e ainda é, uma das causas mais comuns de infecções humanas. É de grande importância não só pela sua capacidade de adaptação a diferentes condições ambientais, mas também pela sua capacidade de causar infecções generalizadas (LAKHUNDI, ZHANG, 2018).

Estudos recentes afirmam que em 2019 a *S. aureus* foi a principal causadora de mortes por questões bacterianas em 135 países e foi associada ao maior número de óbitos em jovens com mais de 15 anos em todo o mundo, o que afirma a importância de reduzir a carga de morte devido à infecção é uma prioridade urgente de saúde pública global (COLABORADORES DA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DO GBD, 2019).

Embora não seja necessariamente patogênico, é uma das principais causas de uma variedade de doenças como pneumonia, endocardite, síndrome da pele escaldada, gastroenterite entre outros. Na luta contra a rápida evolução da resistência bacteriana, uma abordagem racional que utilize os antibióticos existentes pode ser mais eficiente do que a descoberta de novos. A bacitracina é um

antibiótico usado clinicamente desde da década de 40, que provou ser um medicamento para o qual seja capaz de desenvolver terapia combinada com outros medicamentos. Incentivou a pesquisa alternativas, como o uso de extratos vegetais que podem inibir por exemplo a formação de biofilme da *S. aureus* (Si et al., 2018).

As infecções associadas ao biofilme são responsáveis por mais de 75% das infecções microbianas em humanos, representando um desafio significativo de tratamento devido à maior resistência das bactérias a antibióticos e agentes químicos nesse ambiente. Estudos indicam que as células bacterianas dentro do biofilme podem se tornar até 1000 vezes mais resistentes aos agentes antimicrobianos do que quando estão isoladas. Por exemplo, o *Staphylococcus aureus*, produtora de biofilmes, apresenta um risco sério de contaminação de alimentos e está associado a infecções ligadas ao consumo de alimentos frescos e processados (FRASSINETTI et al., 2020).

3.1.1.2 Mecanismos de ação e resistência à Bacitracina

A Bacitracina foi evidenciada e caracterizou-se pelo seu efeito sobre as bactérias GP que expõem uma parede celular espessa e é rico em peptidoglicano. É um antibiótico polipeptídico produzido pelo *Bacillus subtilis* que consiste em três compostos separados, bacitracina A, B, C, sendo a A o integrante principal. Ela atua como um inibidor da biossíntese da parede celular através da ligação ao pirofosfato de undecaprenil e é usada principalmente e tipicamente na forma de pomada porque é muito mal absorvida pelo sistema gastrointestinal. Principalmente na forma de complexo de zinco e juntamente com os antibióticos neomicina/polimixina B (ZHU et al., 2023).

Alguns peptídeos antimicrobianos, como a bacitracina, ligam-se aos intermediários do ciclo lipídico II, causando inibição da síntese de peptidoglicanos e eventual morte celular. Microrganismos GP desenvolveram diversas estratégias para resistir ao ataque destes peptídeos antimicrobianos, incluindo: a modificação da carga superficial, formação de biofilme, proteólise e expressão da bomba de efluxo (GEORGE, SCHILMILLER, ORLANDO, 2022).

A BAC possui uma identificação química de estrutura do anel H. Usado apenas para aplicação tópica. Mecanicamente, a bacitracina funciona de forma diferente de todos os outros antibióticos que têm como alvo a biossíntese da parede celular bacteriana. Especificamente, na presença de íons metálicos divalentes, mais comumente Zn^{2+} , a bacitracina se liga e captura o fosfolípido isoprenil pirofosfato ligado à membrana (C55PP). Isso ocorre porque esses microrganismos inibem a síntese das paredes celulares bacterianas e, portanto, não têm efeito nas células animais. Como mecanismo de ação adicional, afeta a destruição de moléculas de RNA, desenvolvendo assim as propriedades únicas da classe terapêutica de antibióticos (BUIJS et al., 2022).

Devido ao rápido desenvolvimento da resistência aos antibióticos, existe uma necessidade urgente de desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos eficazes. Esses mecanismos de resistência ocorrem naturalmente e também podem

ser adquiridos. Algumas bactérias, particularmente como a *S. aureus*, adquirem resistência ao BAC através da adaptação. Porém, esse processo adaptativo continua evoluindo devido ao uso indiscriminado de antibióticos. Estudos recentes mostram que a combinação deste antibiótico com um composto, evidencia uma eficácia contra os seus mecanismos de resistência (KHATTAK et al., 2022).

3.1.2 *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é um patógeno gram-negativo, anaeróbio facultativo, não formador de esporos, com oxidase-negativo e catalase positivo pertencente à família Enterobacteriaceae. As Enterobacteriaceae são bactérias fermentadoras de glicose produtoras de ácido e/ou gases, capazes de reduzir nitratos a nitritos, e a maioria possui flagelos com exceções: *Klebsiella spp*, *Shigella spp*. e alguns sorotipos de *Salmonella spp*. eles são menos exigentes em termos de nutrientes, por isso crescem em uma variedade de meios. Também está presente na microbiota intestinal humana/animais, que facilitam sua ampla distribuição no ambiente (ROCHA et al., 2019).

Figura 1- *Klebsiella Pneumoniae* retirada de uma cultura de resistência.



Fonte: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6834>

K. pneumoniae está concentrada no trato gastrointestinal e parcialmente na nasofaringe, onde a bactéria pode entrar na corrente sanguínea e em outros tecidos e causar infecções. Na era anterior aos antibióticos, ela é um importante patógeno

causador de pneumonia adquirida na comunidade, especialmente em pacientes diabéticos e alcoólatras. Na era subsequente dos antibióticos, tornou-se uma das principais causas de infecções médicas adquiridas em hospitais é um fator de risco para infecções graves adquiridas na comunidade. A *K. pneumoniae* possui muitos acessórios entre eles o plasmídeos e o loci cromossômicos. De acordo com o genoma, suas cepas são classificadas em três tipos: oportunistas, hiper virulentas e multirresistentes (MDR) (WANG et al.,2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) , criadora da lista de Prioridades Global de bactérias resistentes a antibióticos em 2017, a cepa estava entre as bactérias mais letais, especialmente em hospitais e lares de idosos (OMS, 2017). A maioria das infecções relacionadas à *K. pneumoniae* afeta pacientes que são imunocomprometidos, esta bactéria tende a colonizar superfícies mucosas em humanos e essa cepa causa uma variedade de infecções, particularmente infecções do trato respiratório, infecções do trato urinário (ITU), infecções da corrente sanguínea e abscessos hepáticos (DABROWSKA et al., 2023).

As enterobactérias evoluíram ao longo do tempo e possuem uma capacidade reprodutiva inata. Ela desenvolveu resistência aos produtos químicos antimicrobianos que lhe foram fornecidos, tornando os antibióticos existentes ineficazes, e também foi considerada resistente ao antibiótico de escolha, os carbapenem. Tornando *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC) Um grupo crítico e em evolução de infecções resistentes a medicamentos. A mesma passou a ser um preocupante ponto final na luta contra as infecções bacterianas na saúde pública. Além disso, o aumento da resistência aos carbapenêmicos e a rápida dissipação da família Enterobacteriaceae foi classificada como superbactérias (TILAHUN et al., 2021).

Recentemente, a resistência aos carbapenêmicos foi isolada em diversos países, inclusive o Brasil. As KPC isoladas em um hospital no Rio Grande do Sul-Brasil, apresentam alta suscetibilidade à colistina e amicacina em isolados de *k. pneumoniae*. Pesquisas constataram que o gene bla KPC foi detectado em 80% dos isolados. A frequência de ocorrência do gene bla KPC identificado destaca a persistência desse gene (OLIVEIRA et al., 2020).

As opções para o tratamento de infecções por *K. Pneumoniae* são muito limitadas. As polimixinas B e E (também conhecidas como colistinas), são uma família de lipopeptídeos cíclicos,elas são consideradas a última opção de tratamento contra “superbactérias” GN, especialmente o KPC. O efeito bactericida das polimixinas é alcançado principalmente através da interação do grupo fosfato aniônicos na porção lipídica A do lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa. Essa interação aumenta a permeabilidade da membrana celular bacteriana levando à morte celular. É preocupante que, devido ao aumento do uso de polimixinas, a resistência à polimixina seja cada vez mais presenciada , sendo o KPC resistente à polimixina responsável pela maior proporção (CHEN et al., 2022).

3.1.2.1 Mecanismos de ação e resistência à Polimixina B

A Polimixina B foi descoberta entre os anos de 1949-1950, foi originalmente utilizada na terapia de infecção por bacilos gram-negativos. No entanto devido a sua alta toxicidade foi progressivamente deixando de ser usada. Porém esse antibiótico está de volta devido à escassez de novos medicamentos, e está sendo utilizados como importantes opções de tratamento, como um agente antibacteriano eficaz contra microrganismos GN multirresistentes, incluindo resistência a carbapenêmicos (TSUJI et al., 2019).

Ela integra em um grupo que consiste em cinco substâncias (A, B, C, D, E), um produto sintético do *Bacillus polymyxa*, dos quais apenas dois, as polimixinas B e E (também conhecidas como colistina) têm funções terapêuticas e são usadas na prática clínica. Ambos têm a mesma atividade In vitro, a única diferença é a presença do aminoácido D-leucina na molécula de colistina e D-fenilalanina na molécula de polimixina B (QUIROGA, NASTRO, CONZA, 2019).

Seu mecanismo de ação tem sido extremamente estudado ao longo dos anos, ela estabelece uma comunicação com moléculas de polissacarídeos da membrana externa celular das bactérias GN, removendo o cálcio e o magnésio necessários para a estabilidade dessas moléculas. Levando à instabilidade e, por fim, ao aumento da permeabilidade celular. Isso leva ao extravasamento do conteúdo intracelular e à morte celular (NIGRO et al., 2019).

Outro efeito de atuação da PB ocorre através do bloqueio das enzimas respiratórias NDH-2 (quinona oxidoreductase do tipo 2), essencial para a respiração bacteriana. Tendo também outra habilidade de ligar e neutralizar as membranas dos lipopolissacarídeos, devido à endotoxina presente nas GN (AVEDISSIAN et al., 2019).

Estudos apontam que o mecanismo de resistência a Polimixina está surgindo e mesmo que ainda esteja baixo, há um aumento considerável nos últimos anos. A resistência às polimixinas está envolvida em múltiplos mecanismos, como a síntese de proteínas, a existência do sistema efluxo e alteração conformacional do lipídio A devido à inativação do gene *mgrB*. Uma outra forma de ganhar resistência é por meio de mecanismos adaptativos nas próprias bactérias, algumas cepas se adaptam quando expostas a altas concentrações de antimicrobianos e acabam herdando esse fenótipo umas das outras. A presença de cápsula também contribui para a resistência, tal como a *K.pneumoniae* que constituem essa habilidade (ROCH et al., 2022).

A elucidação de todos os mecanismos de resistência às polimixinas é de grande importância e da mesma forma um grande desafio. No entanto, a compreensão desses mecanismos ajudará no tratamento adequado dos pacientes infectados, além do desenvolvimento de novos medicamentos e seu controle da propagação de cepas multirresistentes. Embora a resistência à colistina seja uma preocupação, pois é uma droga de último recurso, pesquisas demonstram que quando combinado com outras drogas, a colistina pode ser a solução, pois ela aumenta a capacidade quando combinada com outros medicamentos (COLLAR et al., 2019).

3.2 Cannabis sativa e seu contexto histórico

A Cannabis é uma planta herbácea da família Cannabaceae amplamente cultivada em várias partes do mundo. Determinar a origem da cannabis é complicado pela raridade dos fósseis de cannabis impressos na natureza. Sua origem foi especulada pela primeira vez em 904 DC por um agrônomo iraquiano chamado Ibn Wahshīyah. Ele propõe que a cannabis venha da Índia ou da China e seu distanciamento para a Europa dependeu do transporte humano (BOOTH ,BOHLMANN, 2019).

Cannabis sativa é o nome botânico da espécie dentro do gênero cannabaceae. Três espécies do gênero puderam ser identificadas: Cannabis L. Sativa, Cannabis Indica e Cannabis Ruderalis, elas se diferenciam em função do modo de crescimento, quantidade de princípios ativos e características morfológicas. Uma característica marcante é o fato de possuir flores masculinas e femininas em plantas distintas, na masculina por exemplo não apresentam pétalas, gema axilar ou inflorescências terminais e são constituídas por cinco tépalas amareladas e cinco anteras, enquanto a feminina tem propriedades ativas, germinam nas axilas e terminam com um perianto e um único óvulo que irá dar origem a um pequeno fruto acastanhado claro por flor (SCHILLING, MELZER, MCCABE, 2020).

A cannabis também é rica em tricomas, que são saliências epidérmicas glandulares que envolvem as folhas, brácteas e caules. Esses tricomas glandulares são compostos por fitocanabinóides, responsáveis pela defesa contra pragas, e terpenóides, substâncias que produzem o odor característico da planta. Seu crescimento dura uma média de 4 a 6 meses de acordo com as condições ideais ao desenvolvimento da planta, tendo como exemplo o ambiente arejado, sol, solos leves com boa drenagem, bastante água e nutrientes as plantas podem atingir os 5 metros de altura (BOOTH et al., 2020).

Figura 1- Flores da Canábis L. Sativa; (A) Flores masculinas;(B) Flores femininas



Fonte: (BONINI et al., 2018).

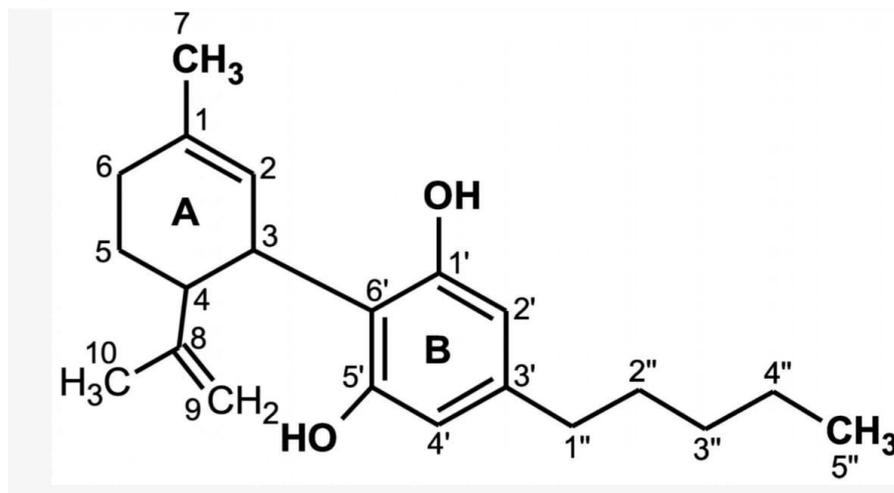
Seu consumo foi descrito há mais de 12.000 anos como fonte de fibra para a produção de tecidos e cordas devido a sua grande resistência. Os primeiros registros datam a cerca de 2737 aC. Na China, é atribuído ao imperador Xinyan, que prescrevia a cannabis para dores, problemas reumáticos, insônia e apatia (GRIECO, 2021).

3.2.1 Canabidiol

O canabidiol CBD é um dos principais fitocanabinóides e é membro de um grande grupo de compostos biologicamente ativos encontrados na Cannabis sativa. Não apresenta propriedades psicoativas ao contrário do que acontece com Δ 9-THC, e ainda neutraliza efeitos colaterais do mesmo (HARTSEL et al., 2016).

É um composto de terpenofenol contendo vinte e um átomos de carbono, com a fórmula $C_{21}H_{30}O_2$ e um peso molecular de 314,464 g/mol. A estrutura química do canabidiol foi apresentada em 1963, mas a atual terminologia mais usada pela IUPAC é 2-[(1R,6R)-3-metil-6-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbenzeno-1,3-diol. O CBD de ocorrência natural tem uma estrutura (-)-CBD. A molécula de CBD contém um anel ciclohexeno (A), um anel fenólico (B) e uma cadeia lateral pentila. encontra-se também nele propriedades antioxidantes e isso se dá aos seus radicais livres que exibem várias estruturas de ressonância (ATALAY et al., 2019).

Figura 2: Estrutura química do canabidiol.



Fonte: (ATALAY et al., 2019).

Nas últimas décadas, o CBD tem sido alvo de vários estudos experimentais, revelando uma ampla gama de propriedades farmacológicas, como efeitos analgésicos e imunossupressores (ISEPPI, 2019).

3.2.2 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinóide é um conjunto de receptores, ligantes e enzimas aliados vitais na regulação e equilíbrio de uma série de processos fisiológicos no corpo. Ele fornece as condições naturais para que o organismo se beneficie das propriedades terapêuticas da cannabis na luta contra uma série de doenças. É um sistema biológico composto por neurotransmissores retrógrados endógenos baseados em lipídios que se ligam aos receptores canabinóides e ao longo da ligação central e periférica das proteínas receptoras expressas em todo o sistema nervoso central e periférico (CHIURCHIÚ et al., 2018).

Existem dois receptores principais, o CB1 foi clonado pela primeira vez em 1996 e encontra-se presente principalmente no, córtex, cerebelo, hipocampo e núcleos da base; estão presentes no Sistema Nervoso Entérico (SNE), nas células adiposas, células endoteliais, fígado e trato gastrointestinal. enquanto o CB2 foi clonado em 1993 e é encontrado em menor quantidade, está localizado principalmente em células do sistema imune, incluindo microglias (células imunológicas do cérebro), macrófagos, células linfóides e mielóides (FRIEDMAN, FRENCH, MACCARRONE, 2019).

As interações dos principais ligantes com os receptores endocanabinóides afetam o estresse, a emoção, a digestão, a dor, a função cardiovascular, o sistema imunológico e os processos inflamatórios. Como também o desenvolvimento do sistema nervoso, a plasticidade sináptica, os processos de aprendizado e memória, a coordenação motora, o metabolismo, o gasto de energia e o apetite, ajudando também na regulação do ciclo do sono e da temperatura corporal (ZOU, KUMAR 2018).

3.2.3 Aplicações terapêuticas

Há evidências crescentes de que os canabinóides são benéficos para uma variedade de condições clínicas, garantindo comunicação e coordenação adequadas na interseção de muitos sistemas corporais. A estimulação dos receptores endocanabinóides desencadeia mecanismos fisiológicos que regulam múltiplas funções, como processos inflamatórios e sinalização nervosa. Este sistema contribui para a regulação de vários processos, a modulação farmacológica dos fitocanabinóides é uma estratégia terapêutica promissora em muitas áreas médicas, incluindo atividades analgésicas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antibacterianas (BRUNI et al., 2018).

A dor crônica é um dos principais pontos na procura dos pacientes pela Cannabis medicinal, e há revisões sistemáticas plausíveis que contribuíram para a conclusão de que é um tratamento eficaz para dor crônica em adultos. A revisão abrangente de Whiting et al. publicada em 2015 forneceu uma base fundamental para inúmeras conclusões alcançadas no relatório NASEM e incluiu 28 ensaios clínicos em pacientes com dor crônica envolvendo 2.454 pacientes. Embora o tratamento da dor seja fundamentado pelos ensaios clínicos descritos, muito pouco se sabe sobre sua eficácia, dose, vias de administração e efeitos secundários dada pela disponibilidade no mercado dos produtos (ABRAMS, 2018).

O delta-9-THC, dronabinol e nabilona, foram inicialmente aprovados em 1985 para uso no tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia. Todos os estudos mostram maiores benefícios no uso dos canabinóides, o número médio de pacientes com o maior efeito na redução dos sintomas foi mais efetivo no grupo do canabinóide do que o placebo foi administrado (BROWN, SMITH, 2018).

A esclerose múltipla, doença que afeta milhares de pessoas em todo o mundo, é caracterizada por um colapso do sistema imunológico que ataca os próprios tecidos destruindo os neurônios. Alguns compostos canabinóides mostram resultados promissores no tratamento da esclerose múltipla. Exemplos incluem desaceleração, redução da progressão e inflamação, promoção da remielinização e redução da espasticidade. Com base nestes estudos existem evidências substanciais de que os extratos orais à base de cannabis, são provavelmente mais eficazes na redução dos sintomas (FRAGOSO, CARRA, MACIAS, 2020).

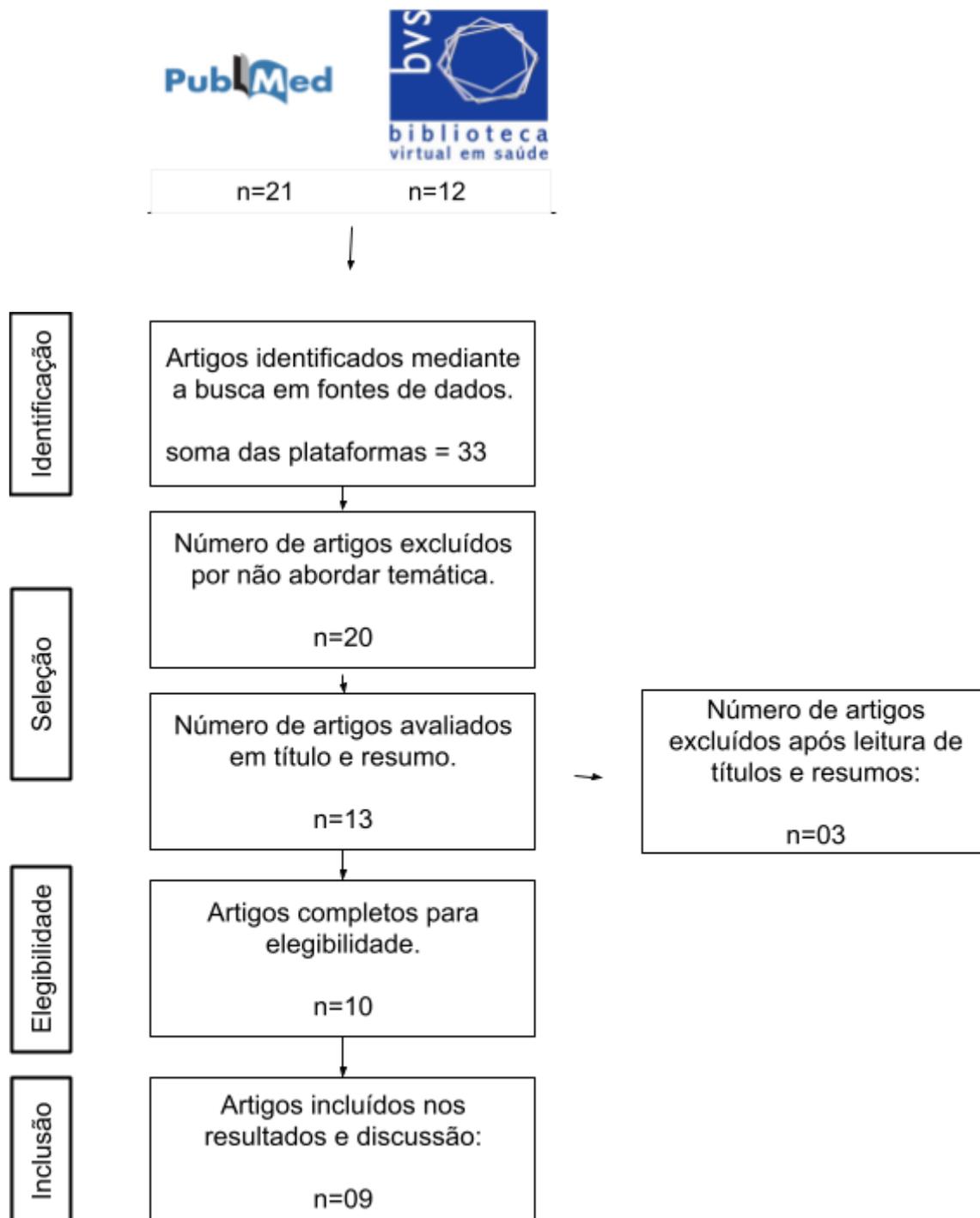
As mudanças nos padrões do sono são hábitos indesejados que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, essas alterações provocam consequências adversas por diminuir o funcionamento e produtividade dos indivíduos acometidos. O uso da Cannabis está associado a uma melhoria imediata nos pacientes que sofrem com distúrbios do sono sem nenhum sintoma adverso relacionado a dor ou humor (CLEMMENS et al., 2023).

Pacientes que possuem transtornos de ansiedade geralmente são acometidos por uma resposta universal adaptativa a uma ameaça. Os resultados obtidos pela pesquisa revelam que o canabidiol está associado a uma melhoria eficaz da ansiedade. Ainda necessita ser determinado os mecanismos precisos envolvidos na ação ansiolítica e sua janela terapêutica (GUTIÉRREZ et al., 2020).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa sistemática, realizada através de Revisão Bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema. Para essa revisão foi realizada uma busca por artigos, livros, revistas, dissertações e teses nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizando as seguintes expressões e palavras-chave como: Canabidiol, Polimixina B, Bacitracina, *Klebsiella Pneumoniae* e *Staphylococcus Aureus*. Sem restrição de idiomas, nem restrição temporal. Como critérios de exclusão, foram rejeitados os materiais literários duplicados e que não tinham relação com o tema proposto pelo trabalho.

Figura 5 - Fluxograma da metodologia adotada de acordo com os critérios de exclusão e inclusão na seleção dos artigos.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 demonstra de forma objetiva, que os estudos reunidos sobre o tema abordado devem ser amplamente discutidos, por oferecerem uma visão abrangente e apresentarem evidências promissoras no que diz respeito ao uso de adjuvantes antibióticos que potencializam o efeito dos antibióticos contra bactérias resistentes.

Quadro 1- Artigos escolhidos para os resultados e discussões.

Autor/ Ano	Título	Objetivos	Resultados
APPENDINO et al.,2008.	Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study.	Investigar o potencial antimicrobiano da Cannabis sativa e determinar a sua atividade contra bactérias resistentes.	Exibe suscetibilidade bacteriana a cepas resistentes.
KOSGODAGE et al., 2019.	Cannabidiol is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles.	Investigar os efeitos inibitórios dos fitocannabinóides e se esses efeitos seriam capazes de causar efeitos no perfil e na liberação bacteriana do MV.	O CBD mostrou alteração no perfil de liberação de VM de bactérias GN em comparação ao tratamento controle.
WASSMANN, HOJRUP, KLITGAARD, 2020.	Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria.	Caracterizar o CBD quanto à sua atividade antimicrobiana, mostrando uma nova combinação antimicrobiana para o tratamento de infecções.	Foi avaliado o efeito combinado do CBD com a BAC, evidenciando que o canabidiol potencializa os efeitos da bacitracina contra bactérias GP.
NAPIROON et al., 2021.	Cannabinoids from inflorescences fractions of <i>Trema orientalis</i> (L.) Blume (Cannabaceae) against human	Determinar o conteúdo de canabinóides e a atividade antibacteriana em algumas bactérias importantes visando seu alto nível de	A efetividade da capacidade inibitória do <i>Trema orientalis</i> especialmente contra bactérias que causam infecções respiratórias como <i>S. aureus</i> , e outras

	pathogenic bacteria.	resistência antibacteriana.	bactérias GN.
BLASKOVICH et al., 2021.	The antimicrobial potential of cannabidiol.	Estimar detalhadamente a atividade antibacteriana do canabidiol contra bactérias GP resistentes.	A atividade antibacteriana significativamente benéfica do CBD contra bactérias GN e suscetibilidade à atividade de bactérias GP.
WASSMANN et al., 2022.	Potencial cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B (PB) against PB-resistant gram-negative bacilli.	Compreender o mecanismo subjacente do CBD e a potenciação da BAC mediada pelo CBD através de várias abordagens.	Cepas contendo deleções de genes tornaram-se mais suscetíveis ao CBD, enquanto a adição de menaquinona exógena causou <i>S. aureus</i> tornar-se menos suscetível ao CBD.
ABICHABKI et al., 2022.	The menaquinone pathway is important for susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> to the antibiotic adjuvant, cannabidiol.	Avaliar a atividade antibacteriana do CBD, e investigar a atividade antibacteriana da combinação CBD + polimixina B (PB).	Os resultados mostram potencial translacional promissor e sugerem que o CBD pode ser considerado para reaproveitamento de medicamentos.
HUSSEIN et al., 2022.	Mechanisms Underlying Synergistic Killing of Polymyxin B in Combination with Cannabidiol against <i>Acinetobacter baumannii</i> : A Metabolomic Study.	Investigar utilizando metabolômica não direcionada, os mecanismos de sinergia de morte antibacteriana da combinação de polimixina B com um canabidiol sintético.	A combinação causou uma grande perturbação nos lipídios da membrana bacteriana em comparação com alterações mínimas induzidas pelas monoterapias.
ALFEI, SCHITO,	Synthetic Pathways to	Facilitar a produção sintética das	A detecção de compostos mais

SCHITO, 2023.	Non-Psychotropic Phytocannabinoids as Promising Molecules to Develop Novel Antibiotics: A Review.	quantidades necessárias de CBG, CBC e CBD para estudos posteriores.	promissores para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos eficientes para neutralizar os agentes patogênicos MDR.
---------------	---	---	---

Os estudos reunidos sobre os efeitos dos canabinóides, especialmente o canabidiol (CBD), nas atividades antibacterianas e nas interações com antibióticos oferecem uma visão abrangente sobre o potencial terapêutico dessas substâncias contra infecções resistentes e revelaram vários mecanismos pelos quais o CBD melhora a eficácia dos tratamentos convencionais.

5.1 Canabidiol em combinação com a Bacitracina em ação contra a *Staphylococcus Aureus*.

Appendino (2008), foi um dos pioneiros a estudar a presença de canabinoides antibacterianos na planta de *Cannabis sativa*, uma planta com propriedades medicinais conhecidas há milênios e seu potencial no combate à resistência às bactérias. Os cinco principais canabinoides, nomeadamente canabidiol, canabicromeno, canabigerol, Δ 9-tetrahydrocannabinol e canabinol, demonstraram uma forte atividade contra várias cepas incluindo a *S. aureus*. Um aspecto notável é que a atividade antibacteriana desses canabinoides parece ser tolerante a várias modificações na estrutura molecular, sugerindo que a estrutura dos canabinóides e sua interação com as bactérias são cruciais para sua eficácia.

Na revisão de Alfei, Schito e Schito (2023) se concentra da mesma maneira que Appendino na *Cannabis sativa*, a eficácia dessa planta é atribuída principalmente aos fitocanabinoides (PCs), dos quais foram identificados cerca de 180. Alguns desses PCs, como o canabidiol (CBD), Δ 8 e Δ 9-tetrahydrocannabinóis (Δ 8-THC e Δ 9-THC), canabicromeno (CBC), canabigerol (CBG) e canabinol (CBN), caracterizam efeitos reveladores antibacterianos potentes contra bactérias Gram-positivas (MIC 0,5-8 μ g/ml), incluindo *S. aureus* resistentes a antibióticos. Notavelmente, o CBG não psicotrópico também foi capaz de inibir a formação de biofilme de MRSA, eliminar até mesmo biofilmes maduros e eliminar rapidamente células teimosas de MRSA. Neste cenário, não apenas o CBG, mas também outros pequenos PCs não psicotrópicos, como o CBD e o CBC, poderiam ser compostos promissores para o desenvolvimento de novos antibióticos com alto potencial terapêutico.

No estudo Wassmann, Hojrup e Klitgaard (2020) também explorou o potencial da cannabis, porém com um ênfase no potencial do CBD, além disso utilizou o CBD como um coadjuvador com a BAC contra bactérias GP envolvendo

cepas de *S. aureus* explorando a observação da Concentração Inibitória Mínima (MIC) necessária para inibir o crescimento bacteriano. Foi demonstrado que o CBD reduz a MIC de bactérias GP por um fator de 64 vezes. Os efeitos combinados do CBD e do BAC incluem a formação de múltiplos septos e irregularidades na membrana durante a divisão celular. Com base nestas observações, sugere-se que a combinação de CBD+BAC possa representar um suposto novo tratamento na prática clínica, uma vez que as bactérias GP resistentes a antibióticos apresentam uma suscetibilidade à ação combinada.

Napiroon (2021) da mesma forma analisou a MIC variando de 31,25 a 125 µg/mL demonstraram atividade contra bactérias multirresistentes, contendo *S. aureus* e outras bactérias GN. Indicando uma diminuição no potencial de ação sinérgica com uso de extrato de inflorescências de *Trema orientalis*, uma planta da família Cannabaceae com semelhanças filogenéticas com Cannabis, fornecendo uma base sólida para investigações futuras sobre o potencial terapêutico desses compostos em infecções bacterianas.

Assim como os outros autores, Wassmann (2022) realizou pesquisas para entender melhor o potencial terapêutico do canabidiol, que também foi caracterizado como adjuvante de antibióticos, especialmente a BAC e a Menaquinona, contra bactérias resistentes. O modelo proposto mostrou que o CBD provoca a perturbação do potencial de membrana do *S. aureus* e depois tenta evitar os efeitos nocivos potenciando a ação da menaquinona quando combinado com BAC, a desfosforilação da via ubiquitina-proteassoma (UPP) é inibida, aumentando assim a força motriz da síntese de UPP, mas em última análise, a força motriz da síntese de UPP é baixa e não pode suportar os efeitos da combinação. O estudo também revelou que embora os genes que codificam a via da menaquinona sejam mais suscetíveis ao CBD, a via da menaquinona é o principal produto da cepa, já que a produção de UPP é menor quando combinada com BAC.

5.2 Canabidiol em combinação com a Polimixina B em ação contra a *Klebsiella Pneumoniae*.

Kosgodage (2019), realizou um estudo de pesquisa para examinar os efeitos do canabidiol nas vesículas de membrana (MVs) liberadas por bactérias. Onde foi demonstrado que o CBD é um potente inibidor da liberação de VM de bactérias GN, ao mesmo tempo que tem um efeito inibitório mínimo na liberação de VM de bactérias GP. A terapia combinada com canabidiol provou ser eficaz quando o CBD aumenta os efeitos bactericidas de alguns antibióticos, especialmente substâncias GN. Esta descoberta sugere que, dependendo da espécie bacteriana, o CBD pode ser um suposto adjuvante para a coadministração individual com antibióticos seleccionados para aumentar a atividade antibiótica, como através da inibição da VM, e contribuir para reduzir a resistência aos antibióticos.

Blaskovich (2021) tal como Kosgodage observou que o mecanismo primário de ação do CBD parece ser uma ruptura da membrana bacteriana. Além disso, o CBD demonstra ser eficaz contra biofilmes bacterianos, tem baixa tendência para

induzir resistência e mostrar eficácia em testes in vivo. Uma descoberta importante é que o CBD é seletivamente letal para um subconjunto de bactérias GN, não causando tolerância mesmo após exposição repetida. A capacidade robusta do CBD para induzir resistência torna esta indicação um alvo atraente para pesquisas específicas sobre novas classes de antibióticos muito necessárias. Esse estudo forneceu uma avaliação detalhada da atividade antimicrobiana do canabidiol, o principal componente não psicoativo da cannabis.

A análise de Abichabki (2022) demonstra o potencial antibacteriano do CBD e sua capacidade de aprimorar a ação bacteriana do mesmo modo que Blaskovich e Kosgodage porém com um contexto diferente, explorando a atividade antibacteriana do canabidiol ultrapuro e investigando a eficácia da combinação do CBD com a PB. Para realizar esta avaliação, os pesquisadores utilizaram métodos como microdiluição em caldo, ensaio xadrez e ensaio time-kill. Foi observado que, em combinação com baixas concentrações de PB, o CBD foi capaz de exercer atividade antibacteriana contra várias cepas de bactérias GN, incluindo aquelas resistentes ao PB. Além disso, a combinação de CBD+PB demonstrou efeitos sinérgicos ou aditivos contra cepas que expressam lipooligossacarídeos (LOS). Os ensaios time-kill também apontaram para uma redução significativa no número de unidades formadoras de colônias quando a combinação de CBD e PB foi utilizada em comparação com o uso individual dessas substâncias, proporcionando uma eficácia aprimorada quando combinadas. Os resultados deste estudo sugerem que o CBD possui potencial como agente antibacteriano e pode ser especialmente benéfico no tratamento de bactérias GN multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos, como *K. pneumoniae* resistente à polimixina B.

Hussein (2022) da mesma forma que Abichabki demonstrou que a sinergia antibacteriana entre a PB+CBD contra cepas de GN. Além disso, o estudo utilizou uma técnica chamada metabolômica não direcionada para analisar as alterações metabólicas das bactérias em resposta aos tratamentos. Os resultados da metabolômica revelaram que tanto a monoterapia com PB quanto a combinação com canabidiol perturbaram significativamente várias vias metabólicas envolvidas na formação da estrutura celular bacteriana. Estes incluíram processos essenciais para a biogênese do envelope celular, como o metabolismo de aminoácidos e açúcares nucleotídeos, síntese de peptidoglicano, biossíntese de lipopolissacarídeos, e metabolismo de purinas e pirimidinas. Especificamente, as vias de biossíntese de DNA e RNA foram identificadas como os principais mecanismos moleculares prováveis para a sinergia da combinação.

A efetividade dessas combinações possibilitam uma melhor atividade antibacteriana dos medicamentos, permitindo o menor uso desses fármacos. Possíveis combinações que permitam a inibição da resistência bacteriana ou que aumente a atividade antibiótica oferece um método sustentável, com eficácia terapêutica e com a redução da toxicidade medicamentosa.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo destaca o potencial do CBD como aliado contra infecções bacterianas, especialmente aquelas resistentes aos antibióticos. A combinação do CBD e dos antibióticos convencionais tem um efeito sinérgico, sugerindo novas estratégias contra a resistência bacteriana. Com base na interação específica entre quimiotipos canabinóides e bactérias resistentes oferece perspectivas para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos a partir da *Cannabis sativa*. Além disso, a eficácia do CBD com Bacitracina e Polimixina B ressalta a importância das combinações no combate à resistência antimicrobiana.

No entanto, ainda é essencial a compreensão melhor dos mecanismos subjacentes e avaliar a eficácia clínica desta abordagem. Os resultados deste estudo fornecem uma base sólida para pesquisas futuras sobre estratégias antimicrobianas inovadoras. O potencial do CBD na terapia combinada é um avanço promissor para combater a resistência bacteriana e manter a saúde pública global.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABICHABKI et al. **Potential cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B (PB) against PB-resistant gram-negative bacilli.** *Sci Rep.* 2022 Apr 19;12(1):6454. doi: 10.1038/s41598-022-10393-8. PMID: 35440801; PMCID: PMC9018834. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9018834/>.

ABRAMS. **The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report.** *European Journal of Internal Medicine*, Volume 49, 2018, Pages 7-11, ISSN 0953-6205. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.003>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953620518300037?casa_token=bKCcpi5qPUQAAAAA:x_EpmEWyMe8fliAQ3VRIJvKkwwbUbEXPpjDe7hrjPZ8xlykSe7xjgh8ULxoN_W5rEInKeba8CMOT.

ALFEI S, SCHITO GC, SCHITO AM. **Synthetic Pathways to Non-Psychotropic Phytocannabinoids as Promising Molecules to Develop Novel Antibiotics: A Review.** *Pharmaceutics.* 2023; 15(7):1889. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071889>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/7/1889>.

APPENDINO et al. **Antibacterial Cannabinoids from *Cannabis sativa*: A Structure–Activity Study.** *Journal of Natural Products* 2008 71 (8), 1427-1430. DOI: 10.1021/np8002673. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np8002673>.

ATALAY S, JAROCKA-KARPOWICZ I, SKRYDLEWSKA E. **Propriedades antioxidantes e antiinflamatórias do canabidiol.** *Antioxidantes* . 2020; 9(1):21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021> . Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/1/21>.

AVEDISSIAN et al. **A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Polymyxin B. Antibiotics (Basel).** 2019 Mar 22;8(1):31. doi: 10.3390/antibiotics8010031. PMID: 30909507; PMCID: PMC6466567. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909507/>.

BLASKOVICH et al. **The antimicrobial potential of cannabidiol.** *Commun Biol.* 2021 Jan 19;4(1):7. doi: 10.1038/s42003-020-01530-y. PMID: 33469147; PMCID: PMC7815910. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815910/>.

BOOTH JK, BOHLMANN J. **Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans.** *Plant Sci.* 2019 Jul;284:67-72. doi: 10.1016/j.plantsci.2019.03.022. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31084880. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084880/>.

BOOTH et al. **Terpene Synthases and Terpene Variation in *Cannabis sativa***. *Plant Physiol.* 2020 Sep;184(1):130-147. doi: 10.1104/pp.20.00593. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591428; PMCID: PMC7479917. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591428/>.

BRENDEN et al. **Cannabis use and sleep quality in daily life: An electronic daily diary study of adults starting cannabis for health concerns**. *Drug and Alcohol Dependence*, Volume 243, 2023, 109760, ISSN 0376-8716. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109760>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871622004975?casa_tok=en=v57aSf03T5gAAAAA:2SnI7fvprWW4yRanp3LYXwkK35rUKzb29asXjleMQWNF7BvYzIX6iZ_UJt3Fts89oBnZBdoM3oTE.

BROWN, FARQUHAR-SMITH. **Cannabinoids and cancer pain: A new hope or a false dawn?**. *European Journal of Internal Medicine*, Volume 49, 2018, Pages 30-36, ISSN 0953-6205. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953620518300207>.

BRUNI et al. **Sistemas de administração de canabinóides para tratamento de dor e inflamação. *Moléculas*** . 2018; 23(10):2478. <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/10/2478>.

BUIJS et al. **Synthetic Studies with Bacitracin A and Preparation of Analogues Containing Alternative Zinc Binding Groups. *Chembiochem***. 2022 Dec 16;23(24):e202200547. doi: 10.1002/cbic.202200547. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36287040; PMCID: PMC10099996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287040/>.

CAPOZZI C, MAURICI M, PANÁ A. **Antimicrobico resistenza: è crisi globale, “un lento tsunami” [Antimicrobial resistance: it is a global crisis, “a slow tsunami”]**. *Ig Sanita Pubbl.* 2019 Nov-Dec;75(6):429-450. Italian. PMID: 32242168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242168/>.

CHEN et al. **Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)***. 2022 Jul 6;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464. PMID: 35878202; PMCID: PMC9318596. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35878202/>.

CHEN et al. **Cell Membrane Remodeling Mediates Polymyxin B Resistance in *Klebsiella pneumoniae*: An Integrated Proteomics and Metabolomics Study**. *Front Microbiol.* 2022 Feb 10;13:810403. doi: 10.3389/fmicb.2022.810403. PMID: 35222333; PMCID: PMC8866958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35222333/>.

CHIURCHIÚ et al. **The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases**. *Progress in Neurobiology*. Volume 160, 2018, Pages 82-100, ISSN 0301-0082. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008217300709>.

COLLAR et al. **Detection of polymyxins resistance among Enterobacterales: evaluation of available methods and proposal of a new rapid and feasible methodology.** *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023 Aug 10;22(1):71. doi: 10.1186/s12941-023-00618-7. PMID: 37563615; PMCID: PMC10416366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37563615/>.

FRAGOSO YD, CARRA A, MACIAS MA. **Cannabis and multiple sclerosis.** *Expert Rev Neurother.* 2020 Aug;20(8):849-854. doi: 10.1080/14737175.2020.1776610. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32515670. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515670/>.

FRASSINETTI et al. **Antimicrobial and antibiofilm activity of Cannabis sativa L. seeds extract against Staphylococcus aureus and growth effects on probiotic Lactobacillus spp.** *LWT, Volume 124, 2020.* 109149, ISSN 0023-6438. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109149>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643820301377>.

FRIEDMAN, FRENCH, MACCARRONE. **Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders.** *The Lancet Neurology, Volume 18, Issue 5, 2019, Pages 504-512, ISSN 1474-4422.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30032-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30032-8). Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219300328?casa_token=hhuF3Ry-z8UAAAAA:9Trn88uQ9LTWuxbyo4Ki7y82h213vNYG4t9jMofsjJMdCdDwkylJX28w7Vy7I3bZ3DeGgfcFoZot.

GACITÚA et al. **Physicochemical and Theoretical Characterization of a New Small Non-Metal Schiff Base with a Differential Antimicrobial Effect against Gram-Positive Bacteria.** *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 25;23(5):2553. doi: 10.3390/ijms23052553. PMID: 35269699; PMCID: PMC8910636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269699/>.

GUTIÉRREZ et al. **Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders.** *Biomolecules.* 2020 Nov 19;10(11):1575. doi: 10.3390/biom10111575. PMID: 33228239; PMCID: PMC7699613. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228239/>.

GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. **Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** *Lancet.* 2022 Dec 17;400(10369):2221-2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36423648; PMCID: PMC9763654. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423648/>.

GEORGE NL, SCHILMILLER AL, ORLANDO BJ. **Conformational snapshots of the bacitracin sensing and resistance transporter BceAB.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Apr 5;119(14):e2123268119. doi: 10.1073/pnas.2123268119. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35349335; PMCID: PMC9169098. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349335/>.

GEORGE et al. Part I **Antimicrobial resistance: Bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance.** J Am Acad Dermatol. 2022 Jun;86(6):1189-1204. doi: 10.1016/j.jaad.2021.11.066. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35122894; PMCID: PMC8808428. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122894/>.

GRIECO, Mario. **Cannabis medicinal: Baseado em fatos.** Editora Agir, 2021. 1ª edição.

HUSSEIN et al. **Mechanisms Underlying Synergistic Killing of Polymyxin B in Combination with Cannabidiol against *Acinetobacter baumannii*: A Metabolomic Study.** *Pharmaceutics*. 2022; 14(4):786. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040786>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/4/786>.

ISEPPI et al. **Caracterização Química e Avaliação da Atividade Antibacteriana de Óleos Essenciais de Cannabis sativa L. do Tipo Fibra (Cânhamo) .** *Moléculas* . 2019; 24(12):2302. <https://doi.org/10.3390/molecules24122302>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/12/2302>.

JOSHUA et al. **Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp.** Editor(s): Ramesh C. Gupta, Nutraceuticals, Academic Press,2016. Pages 735-754, ISBN 9780128021477. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012802147700053X?via%3Dihub>.

JM ARANCIBIA. **Estratégias para o uso de antibióticos em pacientes críticos.** Revista Médica Clínica Las Condes, março-abril (2019) , pp . <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.03.001>. e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/©. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300197#section-cited-by>.

KHATTAK et al. **Formulation, In Vitro Characterization and Antibacterial Activity of Chitosan-Decorated Cream Containing Bacitracin for Topical Delivery.** *Antibiotics (Basel)*. 2022 Aug 25;11(9):1151. doi: 10.3390/antibiotics11091151. PMID: 36139931; PMCID: PMC9495230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139931/>.

KOSGODAGE et al. **Cannabidiol Is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles.** *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Sep 10;9:324. doi: 10.3389/fcimb.2019.00324. PMID: 31552202; PMCID: PMC6747004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747004/>.

LAKHUNDI S, ZHANG K. **Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology.** *Clin Microbiol Rev*. 2018 Sep 12;31(4):e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18. PMID: 30209034; PMCID: PMC6148192. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209034/>.

MARTINENGI et al. **Isolation, Purification, and Antimicrobial Characterization of Cannabidiolic Acid and Cannabidiol from *Cannabis sativa* L.** *Biomolecules*. 2020 Jun 12;10(6):900. doi: 10.3390/biom10060900. PMID: 32545687; PMCID: PMC7355595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545687/>.

MCEWEN SA, COLLIGNON PJ. **Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective.** *Microbiol Spectr*. 2018 Mar;6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. PMID: 29600770. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600770/>.

MUSCARÁ et al. **Phytochemical characterization and biological properties of two standardized extracts from a non-psychotropic *Cannabis sativa* L. cannabidiol (CBD)-chemotype.** *Phytother Res*. 2021 Sep;35(9):5269-5281. doi: 10.1002/ptr.7201. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34173287; PMCID: PMC8518979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34173287>.

NAPPIROON et al. **Cannabinoids from inflorescences fractions of *Trema orientalis* (L.) Blume (Cannabaceae) against human pathogenic bacteria.** 2021. *PeerJ* 9:e11446 <https://doi.org/10.7717/peerj.11446>. Disponível em: <https://peerj.com/articles/11446/>.

NIGRO et al. **Cannabidiolic acid in Hemp Seed Oil Table Spoon and Beyond.** *Molecules*. 2022 Apr 15;27(8):2566. doi: 10.3390/molecules27082566. PMID: 35458762; PMCID: PMC9029873. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458762/>.

OLIVEIRA et al. **High plasmid variability, and the presence of IncFIB, IncQ, IncA/C, IncHI1B, and IncL/M in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with bla KPC and bla NDM from patients at a public hospital in Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Oct 21;53:e20200397. doi: 10.1590/0037-8682-0397-2020. PMID: 33111914; PMCID: PMC7580274. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111914/>.

Organização das Nações Unidas (ONU). **New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis.** 29 April 2019 Joint News, Release New York, Reading time: 3 min (814 words). Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>.

Organização das Nações Unidas (ONU). **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.** 27 February 2017 .News release. GENEVA. Reading time: 3 min (784 words). Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

QUIROGA, NASTRO, CONZA. **Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America.** *Revista Argentina de Microbiología*, Volume 51, Issue 1. 2019. Pages 93-100, ISSN 0325-7541. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S032575411830052X?via%3Dihub>.

ROCH et al. **Characterization of Amino Acid Substitution W20S in MgrB Involved in Polymyxin Resistance in *Klebsiella pneumoniae***. *Microbiol Spectr*. 2022 Feb 23;10(1):e0176621. doi: 10.1128/spectrum.01766-21. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35171013; PMCID: PMC8849082. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171013/>.

ROCHA et al. **Common and distinctive genomic features of *Klebsiella pneumoniae* thriving in the natural environment or in clinical settings**. *Sci Rep*. 2022 Jun 21;12(1):10441. doi: 10.1038/s41598-022-14547-6. PMID: 35729190; PMCID: PMC9213442. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9213442/>.

SCHILLING S, MELZER R, MCCABEC PF. **Cannabis sativa**. *Curr Biol*. 2020 Jan 6;30(1):R8-R9. doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039. PMID: 31910378. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910378/>.

SI W, WANG L, USONGO V, ZHAO X. **Colistin Induces *S. aureus* Susceptibility to Bacitracin**. *Front Microbiol*. 2018 Nov 20;9:2805. doi: 10.3389/fmicb.2018.02805. PMID: 30515145; PMCID: PMC6255926. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515145/>.

TILAHUN et al. **Emerging Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: A Review**. *Infect Drug Resist*. 2021 Oct 21;14:4363-4374. doi: 10.2147/IDR.S337611. PMID: 34707380; PMCID: PMC8544126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707380/>.

THUY et al. **Colonization with *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* causes infections in a Vietnamese intensive care unit**. *Microb Genom*. 2021 Feb;7(2):000514. doi: 10.1099/mgen.0.000514. PMID: 33502303; PMCID: PMC8208697. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502303/>.

TSUJI et al. **International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)**. *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209. PMID: 30710469; PMCID: PMC7437259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710469/>.

VEIGA et al. **Cannabidiol and Cannabigerol Exert Antimicrobial Activity without Compromising Skin Microbiota**. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25;24(3):2389. doi: 10.3390/ijms24032389. PMID: 36768709; PMCID: PMC9917174. Disponível em :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768709/>.

VISANSIRIKUL S, KOLODZIJ SA, DEMCHENKO AV. **Staphylococcus aureus capsular polysaccharides: a structural and synthetic perspective.** *Org Biomol Chem.* 2020 Feb 7;18(5):783-798. doi: 10.1039/c9ob02546d. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31922180. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922180/>.

WASSMANN et al. **The menaquinone pathway is important for susceptibility of Staphylococcus aureus to the antibiotic adjuvant, cannabidiol.** *Microbiological Research.* Volume 257, 2022. 126974, ISSN 0944-5013. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.126974>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501322000143?via%3Dihub>.

WASSMANN CS, HØJRUP P, KLITGAARD JK. **Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria.** *Sci Rep.* 2020 Mar 5;10(1):4112. doi: 10.1038/s41598-020-60952-0. PMID: 32139776; PMCID: PMC7057955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057955/>.

WANG et al. **The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 28;17(17):6278. doi: 10.3390/ijerph17176278. PMID: 32872324; PMCID: PMC7503635. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872324/>.

WEBER et al. **Characteristics of Environmental *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* Bacteriophages and Their Therapeutic Applications.** *Pharmaceutics.* 2023 Jan 28;15(2):434. doi: 10.3390/pharmaceutics15020434. PMID: 36839755; PMCID: PMC9960720. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839755/>.

ZHU et al. **Microbial synthesis of bacitracin: Recent progress, challenges, and prospects.** *Synth Syst Biotechnol.* 2023 Apr 10;8(2):314-322. doi: 10.1016/j.synbio.2023.03.009. PMID: 37122958; PMCID: PMC10130698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122958/>.

ZOU S, KUMAR U. **Receptores Canabinóides e o Sistema Endocanabinóide: Sinalização e Função no Sistema Nervoso Central.** *Revista Internacional de Ciências Moleculares .* 2018; 19(3):833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/833>.