

Atividade antibacteriana dos canabinoides sobre a bactéria causadora da tuberculose: uma revisão sistemática

Antibacterial activity of cannabinoids on the bacteria that cause tuberculosis: a systematic review

Gisele Aparecida Soares Cunha de Souza¹, Rubia Laine de Paula Andrade², Giordano Novak Rossi³, Rafael Guimarães dos Santos⁴, Jaime E. C. Hallak⁴, Nathalia Halax Orfão⁵

¹ Curso de Medicina, Núcleo de Saúde, Fundação Universidade Federal de Rondônia. Porto Velho, RO, Brasil.

² Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁴ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Medicina Translacional. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁵ Departamento de Medicina, Fundação Universidade Federal de Rondônia. Porto Velho, RO, Brasil.

Resumo

Objetivo: Identificar a existência de atividade antibacteriana dos canabinoides sobre *Mycobacterium tuberculosis*. **Métodos:** A partir da pergunta norteadora “Os canabinoides têm atividade antibacteriana sobre a *Mycobacterium tuberculosis*?”, realizamos uma revisão sistemática para investigar o tema. Consideraram-se estudos experimentais, pré-clínicos e clínicos que avaliaram os efeitos de fitocannabinoides ou canabinoides sintéticos em *M. tuberculosis*, tendo sido excluídas investigações com endocannabinoides. A seleção dos estudos foi feita por dois revisores independentes, e os artigos selecionados foram submetidos a uma avaliação de qualidade. **Resultados:** Foram encontradas 486 publicações, das quais duas foram incluídas nesta revisão: um estudo pré-clínico *in vitro* e um estudo pré-clínico em animais. Os dois estudos identificaram atividade antibacteriana do canabidiol (CBD) para a *M. tuberculosis* em diferentes concentrações. **Conclusão:** Verificamos evidências preliminares de ação antimicrobiana do CBD sobre *M. tuberculosis*. Apesar dos resultados promissores, ainda são necessárias mais investigações sobre o assunto para se verificar uma possível aplicação terapêutica e os possíveis efeitos de outros canabinoides.

Palavras-chave: Canabinoides, Canabidiol, Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Antibacteriano.

Abstract

Objective: Identify any antibacterial activity of cannabinoids against *Mycobacterium tuberculosis*. **Methods:** Based on the guiding question “Do cannabinoids have antibacterial activity against *M. tuberculosis*?”, we carried out a systematic review to investigate the topic. We searched for experimental, pre-clinical and clinical studies that evaluated the effects of phytocannabinoids or synthetic cannabinoids on *M. tuberculosis*. Studies that addressed the effects of endocannabinoids were excluded. Two independent reviewers carried out the studies selection, which after inclusion were subjected to a quality assessment. **Results:** 486 publications were found, of which two were included in this review: a pre-clinical *in vitro* study and a pre-clinical study with animals. Both studies identified an antibacterial activity of cannabidiol (CBD) against *M. tuberculosis* at different concentrations. **Conclusion:** We found preliminary evidence of the antimicrobial action of CBD on *M. tuberculosis*. Despite the promising results, further investigations on the subject are still warranted to verify a possible therapeutic application and the possible effects of other cannabinoids.

Keywords: Cannabinoids, Cannabidiol, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Antibacterial.

Correspondência

Gisele Aparecida Soares Cunha de Souza

E-mail: gisele.souza.unir@gmail.com

Recebido em 22/11/2023 | Aprovado em 23/11/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300154

INTRODUÇÃO

Os estudos do potencial farmacêutico dos princípios ativos da *Cannabis*, descritos mais de 100 atualmente, têm aumentado após a descoberta do sistema endocanabinoide e dos receptores endógenos CB1 e CB2 que, quando ativados, interferem em diversas vias de sinalização, ocasionando diferentes efeitos nos tecidos e órgãos.⁽¹⁾

Os canabinoides se envolvem em processos fisiopatológicos (dor e inflamação), podendo atuar nos sistemas gastrointestinal (modificando a mobilidade e secreção, utilizados como antieméticos⁽²⁾), cardíaco (diminuindo a contração atrial e provocando hipotensão por meio da ativação dos receptores canabinoides⁽³⁾), pulmonar (com efeito anti-inflamatório mediado por vias metabólicas dos endocanabinoides⁽⁴⁾), dentre outros.

Estudos mostram que os receptores CB1 e CB2 estão presentes nos pulmões e brônquios, respondendo a endocanabinoides, canabinoides sintéticos e fitocanabinoides.⁽⁵⁾ O tetra-hidrocanabinol (THC), por exemplo, pode ativar esses receptores, enquanto o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN) modulam funções celulares.⁽⁴⁾ A exposição de tecido pulmonar ao endocanabinoide anandamida, por exemplo, causa vasoconstrição pulmonar hipóxica,⁽⁶⁾ enquanto os canabinoides sintéticos induzem a inflamação pulmonar.⁽⁷⁾

A infecção dos pulmões pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é controlada com eficácia na maioria dos indivíduos por causa da resposta imunológica dos macrófagos, células dendríticas e fibroblastos, formando um granuloma e impedindo a progressão da infecção para a doença tuberculosa, denominada infecção latente.⁽⁸⁾

Um estudo mostrou que a formação do granuloma e a contenção da doença é dependente da migração precoce dos macrófagos alveolares para o interstício induzido pela interleucina 1 (IL-1R), o que define se a resposta imunológica será Th1 ou Th17 (mais rápida ou lenta, respectivamente), determinando a gravidade da doença.⁽⁹⁾ Os metabólitos de COX-2 de endocanabinoides regulam as funções dos macrófagos alveolares que possuem tanto os receptores CB1 como os CB2 nas membranas.^(4,10,11)

Os impactos dos (endo)canabinoides ao ativarem esses receptores no pulmão ainda são pouco claros. Entretanto,

um estudo mostra que a ativação dos receptores canabinoides dos macrófagos alveolares inibe a liberação de fatores angiogênicos e linfogênicos de forma seletiva, o que pode auxiliar na remodelação vascular durante inflamação crônica.⁽¹⁰⁾ Outro estudo, por sua vez, mostrou que o CBD melhora a função pulmonar e diminui a inflamação em um modelo com camundongos.⁽¹²⁾

Frente ao exposto, esse estudo teve como objetivo identificar a existência da atividade antibacteriana dos canabinoides sobre *M. tuberculosis*.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica com registro no International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) sob o nº CRD42021253894, seguindo as orientações preconizadas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA).⁽¹³⁾

A pergunta norteadora “Os canabinoides têm atividade antibacteriana para a *Mycobacterium tuberculosis*?” foi definida por meio da utilização do acrônimo PEO,⁽¹⁴⁾ no qual P (População) correspondeu à *Mycobacterium tuberculosis*, E (Exposição), aos canabinoides, e O (Outcome - Desfecho) relacionou-se à atividade antibacteriana.

Considerou-se como critérios de inclusão estudos experimentais, pré-clínicos e clínicos que avaliaram os efeitos de fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos sobre a *Mycobacterium tuberculosis*. Foram excluídos artigos que abordavam os efeitos de endocanabinoides bem como aqueles que avaliaram o risco de adquirir tuberculose com a utilização recreativa de canabinoides. Ressalta-se que para alcançar um maior número de publicações sobre o tema, não foi estabelecido nenhum recorte temporal, país/continente ou idioma de publicação para o levantamento bibliográfico.

Para a expressão de busca, utilizou-se o vocabulário livre e controlado, composto pelos termos indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH) e Embase Subject Headings (Emtree), com seus respectivos sinônimos em português, inglês e espanhol, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND (Quadro 1).

Quadro 1

Estratégia de busca simplificada em inglês utilizadas nas bases de dados.

Acrônimo	Palavra-chave	Vocabulário para busca
População	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	"Mycobacterium tuberculosis"
Exposição	Canabinoides	(Cannabis OR Bhang OR Bhangs OR Cannabi OR "Cannabis indica" OR "Cannabis indicas" OR "Cannabis sativa" OR "Cannabis sativas" OR Ganja OR Ganjas OR Hashish OR Hashishs OR Hemp OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR Hamps OR "indicas, Cannabis" OR Marihuana OR Marihuanas OR Marijuana OR Marijuanas OR "Plant, Hemp" OR "Plants, Hemp" OR "sativas, Cannabis" OR Cannabinoids OR phytocannabinoids OR Canabidiol OR cannabidiol OR Drabinol OR THC OR Tetra-Hidrocanabinol OR Tetraidrocanabinol OR Canabigerol OR canabicromeno OR canabiciol OR canabielsoin OR canabinol OR canabinodiol OR canabitol OR "Medical Marijuana" OR "Marijuana, Medical" OR "Medical Cannabis" OR "Cannabis, Medical" OR "Marijuana Treatment" OR "Treatment, Marijuana" OR "Medical Cannabis" OR "Cannabis, Medical" OR "Marijuana Dispensaries" OR "Dispensaries Marijuana")
Outcome*	Atividade antibacteriana	("Antibacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Bacteriocidal Agents" OR Bactericide OR "Bacteriostatic" OR "antitubercular Agents" OR "Anti-Tuberculosis Agent" OR "Tuberculostatic Agent" OR "Antitubercular Antibiotics")

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

As buscas foram realizadas em 22 agosto de 2022, nas bases de dados LILACS, PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, PsycINFO, BioMed Central Journals da BMC, Cochrane Library, Epistemonikos, Health Systems Evidence e Center for Review Dissemination. Na LILACS, a busca foi feita nos idiomas inglês, português e espanhol. Nas demais bases de dados, utilizou-se o vocabulário em inglês. Ademais, a literatura cinzenta foi limitada a bancos de dados de registro de protocolo de estudo recomendados nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde,⁽¹⁵⁾ como o Clinical Trials e os bancos de dados de literatura cinzenta Open Grey, Grey Literature Report, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP), Banco Digital Brasileiro de teses e Dissertações (BDTD), e Google Scholar. Também foi realizada busca manual por meio da verificação das referências citadas nos artigos incluídos.

Posteriormente, as publicações foram exportadas para o gerenciador de referências online Rayyan QCRI da Qatar Computing Research Institute⁽¹⁶⁾ para seleção dos estudos. Essa seleção foi feita por meio da leitura e análise de títulos e resumos por dois revisores independentes, cujas discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Os artigos selecionados seguiram para a etapa de leitura na íntegra e a confirmação da elegibilidade ocorreu com os artigos que apresentavam a descrição dos efeitos antibacterianos dos canabinoides na tuberculose. Posteriormente,

para a extração e análise dos dados, foi elaborada uma matriz de síntese com autor, ano, objetivo e delineamento do estudo, além dos principais resultados, qualidade do artigo, qualidade metodológica e relevância. Incluiu-se, ainda, a avaliação do risco de viés, a qual foi realizada por meio do instrumento ROBIS⁽¹⁷⁾ que avalia três domínios, a saber: pré intervenção (confusão, seleção dos participantes do estudo), no momento da intervenção (viés na classificação da intervenção), e pós intervenção (desvio da intervenção pretendida, dados faltantes, mensuração do desfecho, relato seletivo de resultados).

RESULTADOS

Foram encontradas 486 publicações, das quais 379 foram identificadas nas bases de dados, 104 na literatura cinzenta e 3 por meio da busca manual. Dentre estas, 15 publicações foram excluídas por duplicação e 471 foram consideradas para a leitura do título e resumo, sendo que 11 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Desses 11, foram excluídos 5 por serem estudos secundários, 3 por não abordarem o uso de canabinoides (Hops, Polygonatum officinale e rimonabant), e 1 por não responder à pergunta norteadora. Dessa forma, 2 artigos foram considerados elegíveis para nossa revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção e inclusão e exclusão dos artigos.

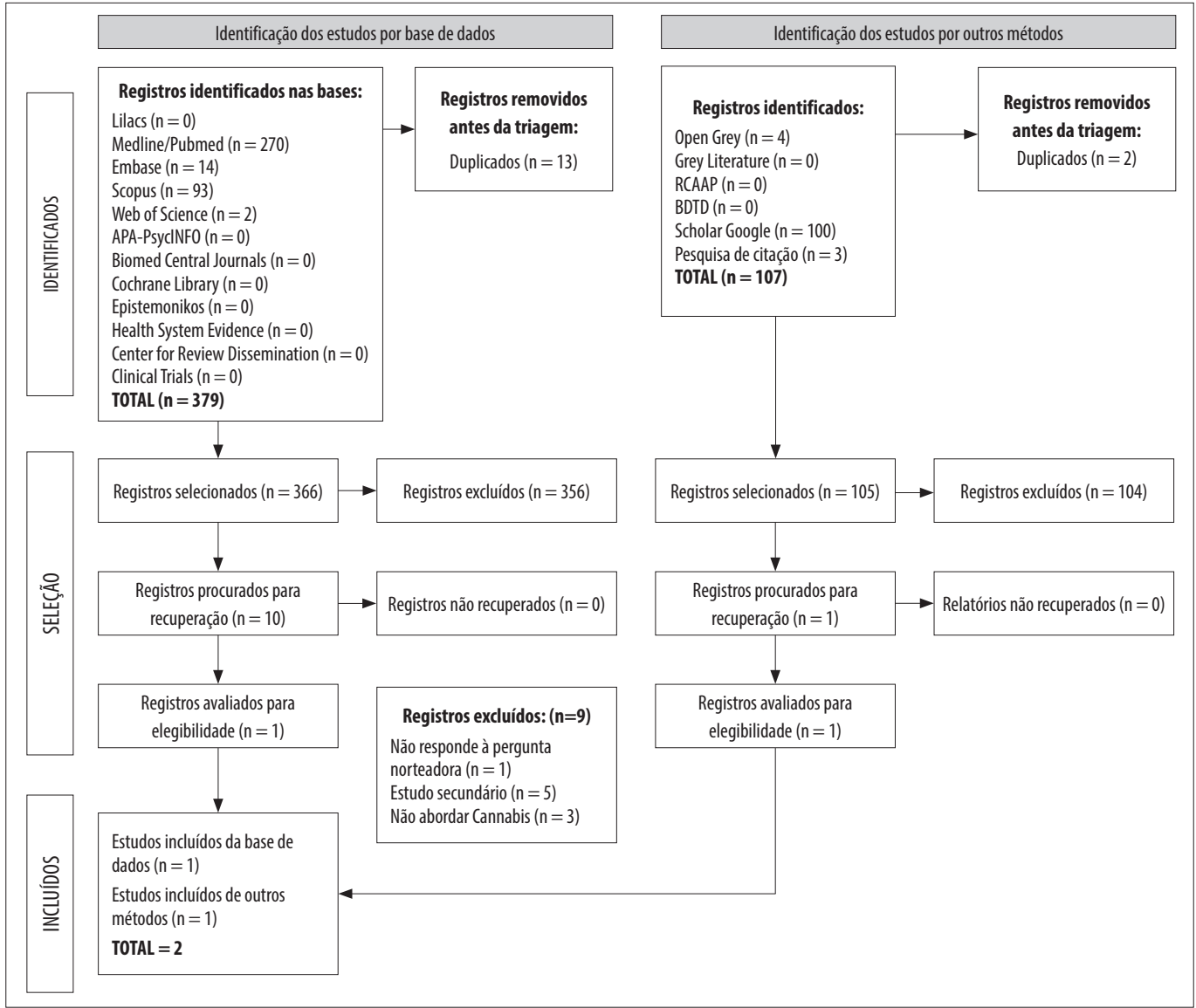


Figura 1

Fluxograma dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, 2022.

Fonte: Modificado de Page et al. (2020)⁽¹³⁾

Na presente revisão, foram incluídos um estudo pré-clínico *in vitro*⁽¹⁸⁾ e um estudo pré-clínico feito com animais.⁽¹⁹⁾ Identificou-se atividade antibacteriana do CBD nos dois estudos, apesar de essa ter sido menos evidente no estudo por Blaskovich et al. (2021).⁽¹⁹⁾ Os resultados com mais detalhes estão apresentados no Quadro 2.

Quando se verificou a qualidade dos artigos, Abichabki et al. (2021)⁽¹⁸⁾ foram avaliados com nota final de 58,7%,

pois não citaram a pureza e solubilidade do teste, o número de passagem celular, as medidas tomadas para evitar a contaminação pelo micoplasma, bactéria, fungo e vírus, a densidade celular, os métodos estatísticos, os *softwares* utilizados, as fontes de financiamento e conflito de interesses. O artigo por Blaskovich et al. (2021)⁽¹⁹⁾ recebeu nota final de 91,9%, por não citarem a solubilidade do teste e a competência metabólica.

Quadro 2

Síntese dos resultados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

Autor/ ano	Objetivo do estudo	Delineamento do estudo	Principais resultados	Qualidade do artigo	Qualidade metodológica	Relevância
Abichabki et al., 2021 ⁽¹⁸⁾	Avaliar a atividade antibacteriana do canabidiol ultrapuro (CBD) contra uma ampla diversidade de bactérias Gram-negativas (GN) e Gram-positivas (GP) (44 espécies diferentes, 95 cepas), compreendendo cepas padrão e clínicas isolados, e investigar a atividade antibacteriana da combinação CBD + PB contra bactérias GN, incluindo GNB cromossômico e adquirido por plasmídeo resistente a PB e intrinsecamente resistente a PB.	In vitro	O CBD exibiu atividade antibacteriana contra diferentes espécies de bactérias, dentre elas a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , causadora da TB, numa concentração inibitória mínima de CBB para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv (MIC = $9,37 \pm 1,88 \mu\text{g} / \text{mL}$) 117 e MDR <i>M. tuberculosis</i> CF86 (MIC = $18,78 \pm 5,95 \mu\text{g} / \text{mL}$), a qual deve ser inserida em ensaios clínicos com eficácia promissora.	58,7	100	Diretamente relevante
Blaskovich M. A. T., et. al, 2021 ⁽¹⁹⁾	Verificar a atividade antimicrobiana do CBD em diferentes bactérias Gram positivas/ negativas	In vivo	O CBD apresentou atividade discreta contra <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (MIC > $64 \mu\text{g} \text{ mL}^{-1}$, embora com inibição de 70% a $64 \mu\text{g} \text{ mL}^{-1}$)	91,9	100	Diretamente relevante

DISCUSSÃO

Apesar da ampla busca realizada na literatura, foram identificados apenas dois estudos que abordavam o efeito dos canabinoides como agente antimicrobiano para a *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose. Frente a este achado, cabe destacar a necessidade de mais estudos clínicos e pré-clínicos que investiguem tal efeito, principalmente ao considerar que um dos referidos artigos⁽¹⁸⁾ apresentou baixo percentual de aprovação em relação à sua qualidade.

Quanto aos resultados dos dois estudos, houve diferença na concentração inibitória mínima (CIM) de CBD para que fosse observado o efeito antimicrobiano para cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, sendo o estudo Abichabki et al. (2021)⁽¹⁸⁾ menor que o Blaskovich et al. (2021)⁽¹⁹⁾ ($9,37 \mu\text{g} / \text{mL}$ e $<64 \mu\text{g} / \text{mL}$, respectivamente). Esta diferença pode estar relacionada ao método de estudo, uma vez que o primeiro foi *in vitro* e no segundo realizou-se a infecção do tecido de porco e tratamento posterior com CBD.

Ademais, houve diferença entre o tempo de incubação e adição de outros componentes: no estudo de Blaskovich et al. (2021),⁽¹⁹⁾ houve adição de resazurina 0,02% e Tween-80

em cada poço com incubação de 5 dias; no estudo de Abichabki et al. (2021),⁽¹⁸⁾ não houve adição de resazurina, e a incubação foi de 7 dias. O efeito do CBD em relação à cepa *Mycobacterium tuberculosis multidrogarresistente* CF86 também foi analisado no estudo de Abichabki et al. (2021)⁽¹⁸⁾ e apresentou CIM de $18,78 \mu\text{g} / \text{mL}$.

A principal limitação dessa revisão é o baixo número de artigos encontrados. Sendo apenas dois, o resultado de nossa busca demonstra que se sabe muito pouco ainda sobre os possíveis efeitos terapêuticos do CBD para o tratamento de tuberculose e evidencia a necessidade de mais investigações na área.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados preliminares relatados, parece haver um possível efeito terapêutico do CBD para o tratamento de tuberculose. Apesar disso, não se sabe se outros canabinoides possuem esse potencial e nem qual deles supostamente seria mais eficaz. Dessa forma, essa revisão é limitada pelas evidências disponíveis e deixa clara a necessidade de outros estudos envolvendo o uso de canabinoides e seus efeitos em *M. tuberculosis*.

REFERÊNCIAS

1. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472.
2. Hasenoehl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract – a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28(12):1765-80. doi: 10.1111/nmo.12931.
3. Bonz A, Laser M, Kullmer S, Kniech S, Babin-Ebell J, Poop V, et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41(4):657-64. doi: 10.1097/00005344-200304000-00020.
4. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. Impact of cannabis, cannabinoids, and endocannabinoids in the lung. *Front Pharmacol.* 2016; 7:317. doi: 10.3389/fphar.2016.00317
5. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carriere D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995; 232(1):54-61. doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.
6. Welzen D, Matthey M, Bindila L, Lerner R, Lutz B, Zimmer A, et al. Endocannabinoid anandamide mediates hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(46):18710-5. doi: 10.1073/pnas.1308130110.
7. Zawatsky CN, Abdalla J, Cinar R. Synthetic cannabinoids induce acute lung inflammation via cannabinoid receptor 1 activation. *ERJ Open Res.* 2020; 6(3):00121-2020. doi: 10.1183/23120541.00121-2020.
8. Moutinho IL. Tuberculosis: immunological aspects in the infection and in the disease. *Revista Med Minas Gerais.* 2011; 21(1):42-8. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/289>.
9. Lovey A, Verma S, Kaipilyawar V, Ribeiro-Rodrigues R, Husain S, Palaci M, et al. Early alveolar macrophage response and IL-1R-dependent T cell priming determine transmissibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Nat Commun.* 2022; 13(1):884. doi: 10.1038/s41467-022-28506-2.
10. Staiano RI, Loffredo S, Borriello F, Iannotti FA, Piscitelli F, Orlando P, et al. Human lung-resident macrophages express CB₁ and CB₂ receptors whose activation inhibits the release of angiogenic and lymphangiogenic factors. *J Leukoc Biol.* 2016; 99(4):531-40. doi: 10.1189/jlb.3HI1214-584R
11. Matias I, Pochard P, Orlando P, Salzet M, Pestel J, Di Marzo V. Presence and regulation of the endocannabinoid system in human dendritic cells. *Eur J Biochem.* 2002; 269(15):3771-8. Doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.03078.x.
12. Ribeiro A, Almeida VI, Costola-de-Souza C, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015; 37(1):35-41. doi: 10.3109/08923973.2014.976794.
13. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n160. doi:10.1136/bmj.n160.
14. Moola S, Munn Z, Sears K, Stefcu R, Currie M, et al. Conducting systematic reviews of association (etiology): the Joanna Briggs Institute's approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015; 13(3):163-9. Doi: 10.1097/XEB.0000000000000064.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Acesso: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016; 5(1):210. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
18. Abichabki N, Zacharias LV, Moreira NC, Bellissimo-Rodrigues F, Moreira FL, Benzi JRL, et al. Cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial: promising therapy of CBD plus polymyxin B against superbugs. *Sci Rep.* 2022; 12(1):6454. doi: 10.1038/s41598-022-10393-8.
19. Blaskovich MAT, Kavanagh AM, Elliott AG, Zang B, Ramu S, Amado M, et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol.* 2021; 4(1):7. doi: 10.1038/s42003-020-01530-y.