

DESENHO E ANÁLISE DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS, FARMACODINÂMICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DO CANABIDIOL USANDO FERRAMENTAS *IN SILICO*

Carlos Roberto Mendes Júnior¹

Eduardo Damasceno Costa²

RESUMO

O Canabidiol (CBD) despertou considerável interesse devido às suas propriedades farmacológicas benéficas. Nesse cenário, a estrutura do CBD tornou-se uma opção interessante para os químicos medicinais no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Esse trabalho teve como objetivo realizar estudos de modelagem computacional que permitam o desenho, a análise quantitativa das propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas de análogos do Canabidiol. Os 16 análogos propostos foram desenhados usando o software *PubChem Sketcher V. 2.4*[®]. Posteriormente, análogos de CBD foram submetidos a diferentes ferramentas *in silico*: *Molinspiration*[®]; *SwissADME*[®]; *SwissTargetPrediction*[®] e *OSIRIS Property Explorer*[®]. Os dados físico-químicos obtidos mostraram que apenas os análogos 4, 5, 7 e 8 não violaram a regra de Lipinski. Os dados farmacocinéticos mostraram que os compostos 10 e 11 tinham baixa absorção oral e que as estruturas 5, 10-13 e 16 não eram permeáveis à barreira hematoencefálica. Verificou-se ainda que as estruturas 4-9 e 11 não inibem a isoforma CYP3A4 e que as estruturas 1-3, 5-7, 10, 11 e 13-16 não inibem a CYP2D6. Os dados mostram também que apenas as moléculas 9, 11 e 16 apresentam perfil seletivo para interações com os receptores CB1/CB2. Os dados de toxicidade *in silico* mostraram que os compostos 10, 11 e 14 apresentam risco de evento tóxico em humanos. A triagem de análogos de CBD realizada nesse estudo mostra que os compostos 9 e 16 teriam melhor perfil como candidatos a fármacos para serem testadas posteriormente em modelos *in vitro* e *in vivo*. Conclui-se que os dados aqui obtidos podem ser uma ferramenta importante no planejamento racional de análogos do CBD com valor terapêutico.

Palavras chave: Canabidiol. Ferramentas *in silico*. *Cannabis Sativa*. ADMET.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) has aroused considerable interest due to its beneficial pharmacological properties. In this scenario, the structure of CBD has become an interesting option for medicinal chemists in the development of new drug candidates. This work aimed to carry out computational modeling studies that allow the design, quantitative analysis of the physical-chemical, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of Cannabidiol analogues. The 16 analogs proposed were designed using the *PubChem Sketcher V. 2.4*[®] software. Subsequently, CBD analogs were subjected to

¹ Discente do curso de Farmácia da Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG. E-mail: carlosipms@hotmail.com

² Orientador e docente da Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG. E-mail: damascenomg13@yahoo.com.br

different *in silico* tools: *Molinspiration*[®]; *SwissADME*[®]; *SwissTargetPrediction*[®] and *OSIRIS Property Explorer*[®]. The physical-chemical data obtained showed that only analogs 4, 5, 7 and 8 did not violate Lipinski's rule. Pharmacokinetic data showed that compounds 10 and 11 had low oral absorption and that structures 5, 10-13 and 16 were not permeable to the blood-brain barrier. Structures 4-9 and 11 did not inhibit the CYP3A4 isoform and structures 1-3, 5-7, 10, 11 and 13-16 did not inhibit CYP2D6. The data also show that only molecules 9, 11 and 16 have a selective profile for interactions with CB1 / CB2 receptors. *In silico* toxicity data showed that compounds 10, 11 and 14 are at risk of toxic event in humans. The screening of CBD analogs carried out in this study shows that compounds 9 and 16 would have a better profile as drug candidates to be tested later in *in vitro* and *in vivo* models. It is concluded that the data obtained here can be an important tool in the rational planning of CBD analogues with therapeutic value.

Keywords: Cannabidiol. *In silico* tools. *Cannabis Sativa*. ADMET.

1 INTRODUÇÃO

O planejamento racional de fármacos tem como principal objetivo a identificação de novos compostos farmacologicamente ativos que possam curar doenças e trazer bem-estar aos seres humanos. É um processo extremamente oneroso que envolve estudos fisiopatológicos e bioquímicos de uma determinada doença, além da identificação de um possível alvo molecular (receptor ou enzima) que esteja diretamente relacionado ao processo fisiopatológico. Incluem ainda o desenho, a síntese e a caracterização da estrutura de ligantes (CHAN *et al.*, 2019), a previsão de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas *in vitro* e *in vivo* (estudos pré-clínicos), a avaliação da eficácia, da toxicidade, da Relação Estrutura Atividade (REA) e a realização de ensaios clínicos em seres humanos (VAN WIJK *et al.*, 2020).

Os processos de triagem para o desenvolvimento de uma nova entidade química (protótipo) com propriedades farmacoterapêuticas têm sido conduzidos cada vez mais rapidamente com auxílio de métodos *in silico* (realizados em computador) na fase pré-clínica do planejamento racional de fármacos (ISSA *et al.*, 2017). A alta capacidade de processamento, a possibilidade de modificações moleculares na estrutura do composto, a geração de grande quantidade de informações físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a redução de custos, a diminuição do uso de animais e do tempo de síntese de compostos bioativos com propriedades adequadas são alguns dos pontos favoráveis dos ensaios *in silico*, que têm contribuído para otimizar o processo de descoberta de novas moléculas terapeuticamente eficientes (KAZMI *et al.*, 2019).

Atualmente, o Canabidiol (CBD) emergiu como importante molécula com atividade farmacológica em diversas situações clínicas (FERNÁNDEZ, 2016). O CBD é um fitocanabinoide não psicoativo, armazenado em estruturas específicas da planta *Cannabis Sativa* (CS) (GHABRASH et al., 2020). Essa substância é capaz de interagir com o sistema endocanabinoide (SEC) através de seus receptores metabotrópicos CB1 e CB2, via proteína G transmembrana (CHANDA; NEUMANN; GLATZ, 2019). O CBD é capaz de inibir a liberação de neurotransmissores como glutamato, acetilcolina e dopamina de forma retrógrada (COVEY et al., 2017) regulando aspectos fisiológicos como alimentação, ansiedade, aprendizagem, memória, crescimento e desenvolvimento de um indivíduo (MORALES; REGGIO; JAGEROVIC, 2017).

Mediante ao cenário apresentado, esse estudo está baseado no seguinte problema de pesquisa: como caracterizar as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de análogos dos CBD fazendo uso de métodos *in silico*? Logo, esse trabalho está norteado pelas seguintes hipóteses: (1) as propriedades físico-químicas (volume molecular, lipofilicidade, número de aceptores e doadores de hidrogênio) podem ser quantificadas e validadas usando ferramentas computacionais (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017); (2) a quantificação do percentual de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (parâmetros farmacocinéticos) dos análogos propostos indicarão quais deles podem tornar-se potencialmente candidatos a futuras triagens pré-clínicas (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2019); (3) a medida do potencial tóxico de cada análogo em causar mutagênese, reações adversas e carcinogênese em estudos *in silico*, fornecerá informações que tais estruturas químicas possuem características adequadas para futuros testes em modelos animais (BENFENATI et al., 2019).

O presente trabalho tem como objetivo geral aplicar estudos de modelagem computacional que permitam o desenho, a análise quantitativa das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade (ADMET) de análogos do Canabidiol. Como objetivos específicos esse trabalho pretende propor o desenho racional de análogos ao CBD; quantificar as principais propriedades físico-químicas desses análogos e por fim calcular os principais parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos, através de ferramentas computacionais de modelagem molecular, com a finalidade de avaliar o potencial teórico dessas moléculas como possíveis candidatos a fármacos.

Esse estudo justifica-se pela necessidade de que compostos da planta *C. sativa* transfigurem-se em aplicações terapêuticas, que possibilitem o planejamento e o

desenvolvimento de novos fármacos, capazes de auxiliar no tratamento de condições clínicas como câncer e doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson, a epilepsia e a esclerose múltipla (MORALES; REGGIO; JAGEROVIC, 2017). Os dados *in silico* aqui alcançados poderão servir para o direcionamento de futuros ensaios *in vitro* e *in vivo* e, desse modo, evitar gastos desnecessários durante o processo de identificação de novas entidades químicas análogas ao CBD.

Para alcançar os objetivos propostos foi realizada uma pesquisa explicativa do tipo quantitativa, baseada em métodos experimentais obtidos através das seguintes ferramentas computacionais: *PubChem Sketcher V. 2.4*[®] (desenho dos análogos); *Molinspiration*[®] (caracterização das propriedades físico-químicas); *SwissADME*[®] (previsão de características farmacocinéticas) e *OSIRIS Property Explorer*[®] (avaliação de propriedades toxicológicas). Os resultados alcançados foram discutidos e comparados com a literatura especializada já existente (CRESWELL, 2010; GIL, 2010).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O SISTEMA CANABINOIDE

A *C. sativa* é uma planta quimicamente complexa, de origem asiática, que se desenvolve bem em países de clima tropical e temperado. Atualmente, diversos constituintes químicos foram identificados nessa espécie, dentre os quais mencionam-se: monos e sesquiterpenos, flavonoides, esteroides e compostos nitrogenados, sendo que deste total, mais de 100 compostos são apresentados como canabinoides (ALVES et al., 2020).

Os tipos mais comuns de canabinóides ácidos encontrados na *C. sativa* são o Δ^9 -Tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o Canabidiol (CBD). A extrema versatilidade farmacológica de efeitos depressores e psicoativos do Δ^9 -THC, além dos efeitos antiepiléticos produzidos pelo CBD, desencadearam uma gama de estudos que levaram à descoberta do sistema endocanabinoide e de seus respectivos receptores (PELLATI et al., 2018). Os receptores canabinóides são subdivididos em receptores canabinóides do tipo 1 (CB1), localizados nas membranas plasmáticas de terminações nervosas pré-sinápticas, encontrados no cérebro, córtex, medula e hipocampo. E receptores canabinóides do tipo 2 (CB2), localizados no tecido linfóide e nas micróglias das células imunológicas. Ambos

são receptores metabotrópicos que atuam via proteína G transmembrana, através das isoformas Gi e Go (WOUTERS et al., 2019).

Os primeiros ligantes dos receptores canabinoides descritos como endocanabinoides foram isolados no ano de 1992. Dentre os endocanabinoides mais estudados encontram-se: a anandamida (AEA), o 2-aracdoniglicerol (2-AG), a virodamina, a noladina e o *N*-aracdonil dopamina. Estudos indicam que estas moléculas estão envolvidas nos processos de regulação do sistema endócrino, manutenção do equilíbrio, coordenação motora, emotividade, processos motivacionais e funções metabólicas de um indivíduo (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016). Diante desses resultados, importantes aplicações terapêuticas do sistema canabinoide têm sido caracterizadas em doenças neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, epilepsia e esclerose múltipla) e em diversos tipos de cânceres (AYMERICH et al., 2018; MAURYA; VELMURUGAN, 2018; MORALES; REGGIO; JAGEROVIC, 2017).

2.2 FORMULAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS DE CBD NO MERCADO

Diversas formulações orais de THC já foram avaliadas em ensaios clínicos com graus variados de eficácia. O Sativex® (spray bucal que combina THC e CBD) é o primeiro modulador de sistema endocanabinoide a receber aprovação em vários países para o tratamento da esclerose múltipla (FERNÁNDEZ, 2016; ÜBERALL, 2020). Em 2018, foi aprovado o medicamento Epidiolex® (extrato natural de CBD altamente concentrado) pelo Food and Drug Administration (FDA), como alternativa interessante para o tratamento da epilepsia refratária (DEVINSKY et al., 2018, 2017; SEKAR; PACK, 2019; SHERMAN; RICHE; WARREN, 2020). O CBD é um dos componentes da *C. sativa* com maior relevância terapêutica. Apesar disso, o desenho de análogos, o entendimento das propriedades físico-químicas, características farmacocinéticas e toxicológicas dos análogos do CBD são ainda pouco exploradas.

2.3 IMPORTÂNCIA DO DESENHO RACIONAL DE FÁRMACOS; PREVISÃO DO METABOLISMO *IN SÍLICO*; DESAFIOS E OPORTUNIDADES

O desenho racional de fármacos envolve modificações moleculares na estrutura de um composto protótipo, com propósito de melhorar suas características farmacodinâmicas / farmacocinéticas, de modo a aumentar sua seletividade, eficácia e

biodisponibilidade, além de reduzir possíveis efeitos adversos (JIA et al., 2020). Parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) ganharam nos últimos anos significativa relevância e quase sempre são investigados nas etapas iniciais do processo de desenvolvimento de fármacos. Essa medida tem se mostrado valiosa na redução de custos e no conhecimento prévio sobre características físico-químicas e farmacológicas importantes no delineamento e otimização dos compostos (ZHANG; TANG, 2018). Neste cenário, o uso de ferramentas computacionais para previsão *in silico* tem influenciado de maneira decisiva o processo de desenho racional de fármacos (ROY et al., 2017).

A previsão das propriedades farmacocinéticas desempenha um papel importante no processo de desenvolvimento de fármacos, já que essas propriedades respondem pela falha de cerca de 60% de todos os candidatos a fármacos nas etapas iniciais de testes pré-clínicos. As ferramentas de análise ADMET são atualmente aplicadas nas fases iniciais do processo de desenvolvimento de fármacos, tendo como objetivo remover de uma biblioteca de moléculas terapeuticamente efetivas aquelas que apresentam perfil farmacocinético inadequado (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

3 DESENHO METODOLÓGICO

3.1 DELINEAMENTO, EXECUÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Para garantir a relevância, a confiabilidade e a validade do processo de investigação científica é fundamental a adesão de um método de pesquisa preciso que atenda às necessidades do problema investigado (VERA, 1989). O processo científico, portanto, pode ser categorizado quanto à sua finalidade, objetivo, abordagem, método e procedimento metodológico (GIL, 2010; VERGARA, 2006).

Em virtude disso, quanto à sua finalidade, tratou-se de uma pesquisa explicativa, baseada em métodos experimentais, através da apresentação de um problema e da elucidação de hipóteses especulativas que tentaram solucioná-lo (VERGARA, 2006). Desta maneira, quanto aos objetivos, caracterizou-se como descritiva e explicativa, tendo intensão de avaliar, descrever e elucidar o desenho e a previsão das principais propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos análogos do CBD, através de estudos *in silico* em modelos de modelagem molecular.

A pesquisa contou com uma abordagem baseada em processos quantitativos, na qual os perfis de absorção, distribuição, metabolização, eliminação e de toxicidade dos análogos analisados foram passíveis de serem medidos numericamente (ROSENTAL, CLAUDE; FRÉMONTIER-MURPHY, 2001). Por fim, quanto aos procedimentos experimentais, tratou-se de uma pesquisa do tipo experimental, cuja abordagem metodológica apresentou variáveis que foram controladas (LAKATOS, EVA MARIA; MARCONI, 2011).

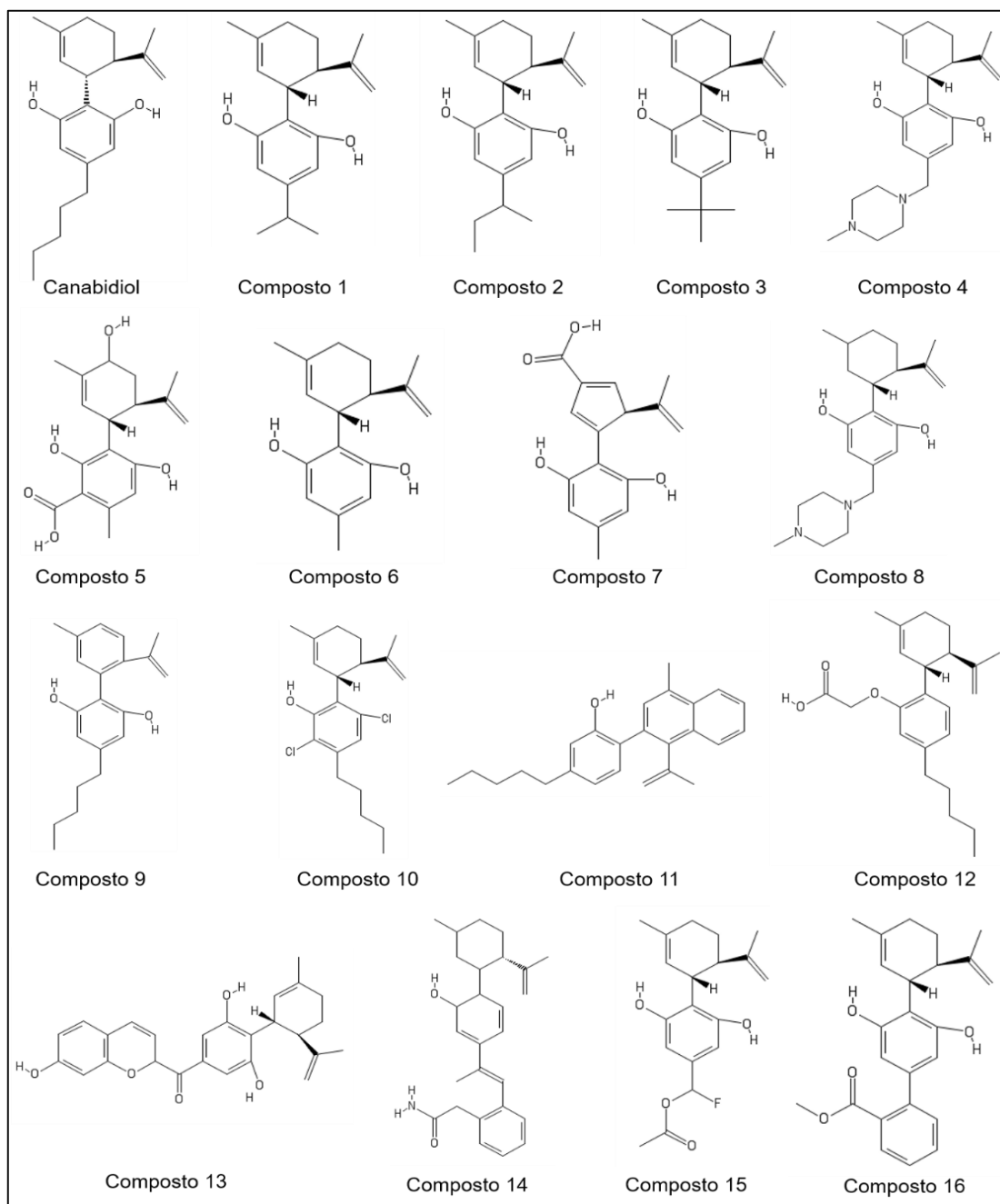
Os análogos do CBD foram primeiramente desenhados racionalmente, usando o software *PubChem Sketcher V. 2.4*[®] (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/edit3/index.html>). Os análogos tiveram como molécula molde (protótipo) a estrutura química do CBD.

Posteriormente, os análogos do CBD foram submetidos em diferentes testes *in silico*. O *Molinspiration*[®] (<http://www.molinspiration.com>); o *SwissADME*[®] (<http://www.swissadme.ch>), o *SwissTargetPrediction*[®] (<http://www.swisstargetprediction.ch>) e o *OSIRIS Property Explorer*[®] (<http://www.organicchemistry.org/prog/peo>). Tratam-se de sistemas computacionais validados por algoritmos e por modelos de modelagem matemática, a fim de fornecer dados físico-químicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos de candidatos a fármacos (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017a; GUERRA *et al.*, 2017; ISYAKU; UZAIRU; UBA, 2020; NADEEM *et al.*, 2016).

4 RESULTADOS

A **FIGURA 1** mostra a estrutura química do Canabidiol (CBD) e o desenho dos 16 análogos propostos na plataforma online *PubChem Sketcher V. 2.4*[®]. As modificações na estrutura química foram construídas racionalmente baseadas em dados de relação estrutura atividade (REA) (MORALES; REGGIO; JAGEROVIC, 2017).

FIGURA 1: Estrutura química dos análogos do canabidiol obtidos.



Fonte: O autor (2020).

O **QUADRO 1** apresenta os parâmetros físico-químicos do CBD e dos seus análogos. Nele são apresentados dados de volume molecular, coeficiente de partição octanol/água (LogP), área de superfície polar (PSA), massa molecular, número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (nON), número de ligações rotativas (nrotb), número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (nOHNH), além do possível número de

violações a regra de Lipinski. Os valores aqui descritos foram previstos na plataforma *Molinspiration*[®].

QUADRO 1: Propriedades físico-químicas de análogos do canabidiol (CBD).

Composto	Volume	LogP	Área de superfície polar (PSA) (Å ²)	Massa molecular (g/mol)	nON	Nrotb	nOHNH	Violações a regra de Lipinski
Canabidiol	328,54	7,14	40,46	314,47	2	6	2	1
1	294,72	6,28	40,46	286,42	2	3	2	1
2	311,52	6,63	40,46	300,44	2	4	2	1
3	310,95	6,48	40,46	300,44	2	3	2	1
4	360,06	4,47	46,93	356,51	4	4	2	0
5	296,37	3,60	97,98	318,37	5	3	4	0
6	261,33	5,22	40,46	258,36	2	2	2	1
7	248,75	3,58	77,75	272,30	4	3	3	0
8	366,27	4,42	46,93	358,53	4	4	2	0
9	316,11	6,63	40,46	310,44	2	6	2	1
10	347,59	8,21	20,23	367,36	1	6	1	1
11	352,08	8,03	20,23	344,50	1	6	1	1
12	365,29	6,54	46,53	356,51	3	9	1	1
13	385,56	5,82	86,99	418,49	5	4	3	1
14	411,66	5,33	63,32	405,58	3	6	3	1
15	311,05	5,08	66,76	334,39	4	5	2	1
16	360,70	6,35	66,76	378,47	4	5	2	1

Fonte: O autor (2020).

O **QUADRO 2** mostra os resultados relacionados ao perfil farmacocinético e farmacodinâmico do CBD e dos análogos propostos. Os principais dados farmacocinéticos coletados foram: absorção gastrointestinal (AGi), penetração na barreira hematoencefálica (BHE) e inibição das enzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2D6). Também foi verificado a acessibilidade sintética (AS) de cada uma das moléculas. Além disso foram coletados dados a respeito da seletividade do análogo/receptor através de parâmetros farmacodinâmicos. Os dados farmacocinéticos foram obtidos usando o software *SwissADME*[®] os dados farmacodinâmicos foram obtidos através da plataforma computacional *SwissTargetPrediction*[®].

QUADRO 2: Previsão das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos análogos do canabidiol (CBD).

Compostos	AGi	BHE	Inibição CYP3A4	Inibição CYP2D6	AS	Principais sítios de ligação
Canabidiol	Alto	Sim	Sim	Sim	4.05	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2
1	Alto	Sim	Sim	Não	3.79	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2
2	Alto	Sim	Sim	Não	4.12	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2
3	Alto	Sim	Sim	Não	3.90	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2
4	Alto	Sim	Não	Sim	4.05	CB1 e CB2 e proteína quinase C
5	Alto	Não	Não	Não	3.99	Carboxipeptidase A1, C-jun N-terminal quinase 1 e AMP deaminase 3
6	Alto	Sim	Não	Não	3.55	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2

7	Alto	Sim	Não	Não	3.84	Anidrase carbônica I, II e XIV
8	Alto	Sim	Não	Sim	3,83	Peptidase IV, inibidor de apoptose 3 e serina/treonina quinase
9	Alto	Sim	Não	Sim	3.10	CB1 e CB2
10	Baixo	Não	Sim	Não	4.17	Receptor acoplado a proteína G 55, CB1 e CB2
11	Baixo	Não	Não	Não	3,25	CB1 e CB2
12	Alto	Não	Sim	Sim	4,31	Receptor prostanoide e receptor acoplado a proteína G 44
13	Alto	Não	Sim	Não	4.98	Receptor tirosina quinase ALK e receptor tirosina quinase SYK
14	Alto	Sim	Sim	Não	5.53	Proteína homóloga 2 circadiana, transportador ácido biliar e receptor glicocorticoide.
15	Alto	Sim	Sim	Não	4.15	Quinase Serina treonina RAF e Quinase 1 ^a regulador da fosforilação de tirosina
16	Alto	Não	Sim	Não	4.17	CB1 e CB2

Fonte: O autor (2020).

O **QUADRO 3** mostra a previsão de resultados toxicológicos para o CBD e seus análogos. A previsão avalia a capacidade de mutagênese, tumorigênese, efeitos irritantes e efeitos no sistema reprodutor. Os dados foram obtidos fazendo uso da plataforma *OSIRIS Property Explorer*[®].

QUADRO 3: Previsão das propriedades toxicológicas dos análogos do canabidiol (CBD).

Composto	Mutagênese	Tumorogênese	Efeitos irritantes	Efeitos Reprodutivos
Canabidiol	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
1	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
2	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
3	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
4	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
5	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
6	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
7	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
8	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
9	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
10	Risco intermediário	Alto risco	Baixo risco	Alto risco
11	Risco intermediário	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco
12	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
13	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
14	Risco intermediário	Risco intermediário	Baixo risco	Baixo risco
15	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
16	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Fonte: O autor (2020).

4 DISCUSSÃO

A indústria farmacêutica sofreu nas últimas décadas importantes modificações guiadas pelo conhecimento científico e por avanços em inovação, tecnologia, pesquisa e desenvolvimento. Atualmente, pode-se afirmar que esse conjunto de características refletem diretamente nas formas mais atuais de descoberta e desenvolvimento de fármacos (CHAN *et al.*, 2019; VAN WIJK *et al.*, 2020). A otimização de processos que possam oferecer economia de tempo e dinheiro fez com que modelos *in silico* emergissem como uma das estratégias chave no screening de novas entidades químicas (ISSA *et al.*, 2017). As triagens virtuais se tornaram ferramentas de grande valia tanto para orientar o desenho, como prever a otimização de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos associados as estruturas de novos compostos (KAZMI *et al.*, 2019). Durante esse processo é possível buscar entidades químicas com características específicas que possam potencialmente levar ao desenvolvimento de agentes terapêuticos com utilidade clínica em diferentes problemas de saúde.

A concepção de filtros de triagem baseados em propriedades estruturais e físico-químicas para busca de novas entidades farmacoterapêuticas vem da análise prévia que fármacos geralmente apresentam características próprias que os distinguem dos demais compostos. A regra de Lipinski ou regra dos 5 (LIPINSKI *et al.*, 1997) foi um marco nas pesquisas que envolvem a descoberta de fármacos. Ela tem como principal objetivo auxiliar nas decisões relacionadas a possíveis modificações moleculares e assim reduzir o número de compostos preparados com características indesejadas. Essa regra propõe que a permeação das estruturas químicas favorece a administração por via oral quando essas estruturas químicas possuem doadores de ligação de hidrogênio entre 0 a 5, aceptores de ligação de hidrogênio entre 0 a 10, peso molecular entre 180 e 500 daltons e LogP menor do que 5,0. Outras características físico-químicas também têm sido consideradas importantes para concepção de novos candidatos a fármacos que possam ser administrados por via oral como o número de ligações rotativas que devem estar entre 0 e 10 e a área de superfície polar (PSA) que deve ser menor ou igual a 140 Å (POONGAVANAM; DOAK; KIHLEBERG, 2018).

Inicialmente, verificou-se na análise das propriedades físico-químicas, que a molécula do CBD viola a regra de Lipinski apenas para com o parâmetro de LogP. Desta análise ainda verificou-se que, das 16 moléculas desenhadas a partir da estrutura do CBD,

apenas os compostos 4, 5, 7 e 8 apresentaram valor de logP dentro dos limites ideais. As outras 12 estruturas propostas também apresentaram o mesmo perfil de violação que a molécula do CBD.

O logP expressa o perfil de lipossolubilidade de uma molécula e indica uma tendência do candidato a fármaco a permear membranas biológicas no corpo humano (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017b; FERREIRA; ANDRICOPULO, 2019). As modificações moleculares propostas a partir do CBD que resultaram em valores de logP dentro da faixa da idealidade foram promovidas a partir da adição do ácido carboxílico para os compostos 5 e 8 e do grupo piperazina para os compostos 4 e 7. Todos os dois grupos são caracterizados por propriedades hidrofílicas e pela possibilidade de realizar interações do tipo ligação de hidrogênio. As ligações de hidrogênio geralmente são consideradas facilitadoras da interação fármaco-receptor (CHEN *et al.*, 2016). No entanto, a introdução de excessivas interações do tipo ligação de hidrogênio em candidatos a fármacos pode representar um efeito prejudicial na permeação de membranas biológicas. Possivelmente porque esse tipo de ligação favorece interações desfavoráveis com as cadeias laterais de ácidos graxos alifáticos no interior de membranas. Portanto, um candidato a fármaco com potencial ideal de interação e absorção gastrointestinal favorável, geralmente requer um equilíbrio de grupos que favoreçam interações hidrofóbicas e grupos que possibilitem interações do tipo ligação de hidrogênio (GIORDANETTO; TYRCHAN; ULANDER, 2017).

A avaliação farmacocinética mostra que, dos análogos propostos neste estudo, apenas os compostos 10 e 11 apresentaram características de baixa absorção oral. Essas duas moléculas são justamente aquelas que apresentam os maiores valores de coeficiente de partição octanol/água entre todos os compostos analisados. Compostos que apresentam altos valores de logP são considerados excessivamente lipofílicos, o que geralmente também dificulta sua permeabilidade celular e sua absorção oral. A maioria dos fármacos devem ser administrados por via oral, pois esta é a via que oferece maior comodidade para os pacientes. É importante que novos candidatos a fármacos possam ser desenhados com o intuito principal de atingir a absorção sistêmica suficiente para alcançar a circulação sanguínea e permitir a interação com o sítio alvo (AUNGST, 2017).

Dentre os compostos propostos, as estruturas 5, 10-13 e 16 não são permeáveis a barreira hematoencefálica (BHE). A BHE é uma barreira de difusão ativa e complexa que se localiza entre o sangue e o cérebro e que permite o transporte de nutrientes essenciais e também promove a proteção contra substâncias tóxicas (ADAY *et al.*, 2016).

A permeabilidade a BHE é uma propriedade fundamental no desenvolvimento de fármacos que atuam no sistema nervoso central e no tratamento de doenças como a depressão, o Alzheimer, o Mal de Parkinson entre outras. Entretanto, se o desejo é pelo desenho de fármacos que tenham como principal foco a ação periférica a capacidade de ultrapassar a BHE pode se tornar uma característica indesejada e relacionada com efeitos adversos (WARREN, 2018).

Outra característica farmacocinética analisada entre as estruturas aqui propostas foi a capacidade dessas substâncias em inibir enzimas do citocromo P450. As CYP450 são uma superfamília de proteínas que tem papel central no metabolismo de fármacos (LEITE *et al.*, 2015). Apontado por diversos estudos como elemento chave do processo de biotransformação as principais isoformas da CYP (1A2; 2C19; 2C9; 2D6 e 3A4) podem estar clinicamente relacionadas a interações medicamentosas graves, reações adversas e efeitos tóxicos (ROY *et al.*, 2017). Em geral, no processo de desenvolvimento de fármacos buscam-se moléculas que não promovam a inibição das isoenzimas CYPs. Nossos resultados mostraram que as estruturas químicas 4-9 e 11 não inibem a isoforma CYP3A4 e que as estruturas 1-3, 5-7, 10, 11 e 13-16 não inibe a CYP2D6.

Outra característica aqui analisada foi a acessibilidade sintética (AS). Ela está baseada em estimativas a respeito das possíveis contribuições dos fragmentos para a complexidade da estrutura final do composto. O score de AS varia entre 1 e 10 em que o valor 1 é atribuído para moléculas mais facilmente sintetizadas e 10 para aquelas com maior dificuldade de síntese (ZOETE *et al.*, 2016). Todos os compostos aqui desenhados tiveram um score variando entre 3,10 -5,53 sendo que o composto 9 foi o que apresentou melhor valor de acessibilidade sintética.

Também realizamos nesse estudo a predição dos possíveis sítios de ligação dos 16 análogos do CBD. As moléculas 9, 11 e 16 foram aquelas que apresentaram perfil mais seletivo para interações com os receptores CB1 e CB2. Ligantes canabinóides mais seletivos são desejados principalmente para garantir menor ocorrência de efeitos adversos. Atualmente, têm sido mais frequentes estudos que avaliam a interação de novos candidatos a fármacos que se ligam ao receptor CB2 do que ao receptor CB1. Tal fato provavelmente está relacionado aos efeitos psicotrópicos indesejados e a dependência dos ligantes do receptor CB1 (NEVALAINEN, 2013). O receptor CB2 tem se tornado um alvo terapêutico mais promissor para tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico, a osteoporose, a alguns tipos de câncer e para alívio da dor e da inflamação (BIE *et al.*, 2018). Entretanto, ainda assim é um desafio para os químicos medicinais a

identificação de moléculas que sejam seletivas apenas para os receptores CB1/CB2 e que posteriormente demonstre eficácia em ensaios clínicos.

Por fim realizou-se a análise das características toxicológicas dos análogos do CBD. O programa *Osiris Property Explorer*[®] usa algoritmos matemáticos para apontar a possibilidade que novos candidatos a fármacos possam provocar efeitos mutagênicos, carcinogênicos, irritantes ou que alteram as funções do sistema reprodutor. Entre os compostos analisados verificamos que as estruturas 10, 11 e 14 apresentaram algum risco de evento tóxico em humanos.

O composto 10 apresentou risco intermediário para efeito mutagênico relacionado a presença do grupo 2,5-Diclorofenol; alto risco carcinogênico relacionado ao grupo 1,4-Diclorobenzeno e risco de problemas reprodutivos relacionados a presença do grupo Cloro-benzeno. O composto 11 apresentou risco intermediário para efeito mutagênico relacionado ao grupamento 1,4-Dimetilnaftaleno e alto risco carcinogênico relacionado a presença do grupo 1-Metilnaftaleno. O composto 14 apresentou risco intermediário para alterações mutagênicas e carcinogênicas que estão relacionadas a presença do grupamento 2,4-Ciclohexadieno-1-ol. A presença de grupamentos toxicofóricos que exponham o ser humano a efeitos adversos indesejados inviabiliza que esses compostos possam seguir nas triagens para novos candidatos a fármacos.

Realizando a análise pormenorizada de todo o conjunto de dados obtidos nessa triagem de análogos do Canabidiol sinaliza-se aquelas moléculas que teriam maior probabilidade de sucesso para serem ensaiadas posteriormente em modelos *in vitro* e *in vivo*. Considerando que o foco do trabalho é principalmente buscar compostos seletivos para receptores CB1 e CB2 foi possível indicar inicialmente que de todas as 16 moléculas propostas aqui, apenas os compostos 9, 11 e 16 se enquadravam nesse escopo. Posteriormente, analisando os dados de toxicidade foi possível dizer que das 3 moléculas que se mostraram seletivas para os receptores CB1 e CB2, a estrutura 11 apresentou possibilidade de causar alterações mutagênicas e carcinogênicas, o que levaria a sua exclusão da triagem. Portanto, os compostos 9 e 16 foram aqueles que sinalizaram características iniciais interessantes para serem avaliadas em triagens futuras. Sinaliza-se ainda que tanto o composto 9 quanto o composto 16 apresentaram bom perfil de biodisponibilidade oral e que o composto 9 pode ultrapassar a BHE. Todavia, verificou-se que o composto 16 não é capaz de ultrapassar essa barreira. Pode-se afirmar, portanto, que caso se busque novas entidades químicas para tratamento de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, epilepsia e esclerose múltipla, o

composto 9 teria maior potencial terapêutico. Caso o foco seja um composto com ação apenas periférica, o composto 16 teria maior probabilidade de sucesso em triagens em modelos animais. Quanto aos outros análogos que não apresentaram perfil interessante para o desenvolvimento como candidato a fármaco, esses poderão passar por remodelamento, modificações estruturais e novas avaliações futuras.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma quantidade significativa de estudos clínicos tem indicado o alto valor farmacoterapêutico do Canabidiol (CBD) em doenças inflamatórias. Também tem sido apontado o potencial terapêutico de análogos do CBD em alguns modelos animais. Apesar desses feitos, uma limitação importante para o desenvolvimento de novos análogos do CBD tem sido a falta de especificidade dessas estruturas a um alvo macromolecular.

Portanto, foi proposto nesse estudo o desenho racional de 16 moléculas análogas ao CBD. Também realizou-se a avaliação de características físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas em plataformas *in silico*. Desta análise, identificou-se que os compostos 9 e 16 foram os que se mostraram mais promissores para futuros testes pré-clínicos.

Os dados *in silico* aqui alcançados podem auxiliar o planejamento racional de futuras estruturas químicas análogas ao CBD. A complexidade dos processos fisiofarmacológicos relacionados ao sistema canabinoide e aos análogos do CBD sugerem ainda a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para o desenvolvimento de terapias medicamentosas com valor clínico para diferentes doenças.

REFERÊNCIAS

ADAY, S; CECHELLI, R; HALLIER-VANUXEEM, D; DEHOUCK, M P; FERREIRA, L. Stem Cell-Based Human Blood-Brain Barrier Models for Drug Discovery and Delivery. **Trends in Biotechnology**, vol. 34, no. 5, 2016. DOI 10.1016/j.tibtech.2016.01.001. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.01.001>. Accessed on: 27 Aug. 2020.

ALVES, Patrícia; AMARAL, Cristina; TEIXEIRA, Natércia; CORREIA-DA-SILVA,

Georgina. Cannabis sativa: much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**, , p. 104822, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>.

AUNGST, Bruce J. Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 106, no. 4, p. 921–929, 1 Apr. 2017. DOI 10.1016/j.xphs.2016.12.002. Available at: <http://jpharmsci.org/article/S0022354916418915/fulltext>. Accessed on: 27 Aug. 2020.

AYMERICH, Maria S.; ASO, Ester; ABELLANAS, Miguel A.; TOLON, Rosa M.; RAMOS, Jose A.; FERRER, Isidre; ROMERO, Julian; FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier. Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. **Biochemical Pharmacology**, vol. 157, p. 67–84, 1 Nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.016>.

BENFENATI, Emilio; CHAUDHRY, Q.; GINI, Giuseppina; DORNE, Jean Lou. Integrating in silico models and read-across methods for predicting toxicity of chemicals: A step-wise strategy. **Environment International**, vol. 131, 1 Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105060>.

BIE, Bihua; WU, Jiang; FOSS, Joseph F.; NAGUIB, Mohamed. An overview of the cannabinoid type 2 receptor system and its therapeutic potential. **Current Opinion in Anaesthesiology**, vol. 31, no. 4, p. 407–414, 1 Aug. 2018. DOI 10.1097/ACO.0000000000000616. Available at: </pmc/articles/PMC6035094/?report=abstract>. Accessed on: 28 Aug. 2020.

CHAN, H. C. Stephen; SHAN, Hanbin; DAHOUN, Thamani; VOGEL, H.; YUAN, Shuguang. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. **Trends in Pharmacological Sciences**, vol. 40, no. 8, p. 592–604, 1 Aug. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.06.004>.

CHANDA, Dipanjan; NEUMANN, Dietbert; GLATZ, Jan F.C. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, vol. 140, p. 51–56, 1 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.016>.

CHEN, Deliang; OEZGUEN, Numan; URVIL, Petri; FERGUSON, Colin; DANN, Sara M.; SAVIDGE, Tor C. Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. **Science Advances**, vol. 2, no. 3, p. e1501240, 1 Mar. 2016. DOI 10.1126/sciadv.1501240. Available at: <http://advances.sciencemag.org/>. Accessed on: 25 Aug. 2020.

COVEY, Dan P.; MATEO, Yolanda; SULZER, David; CHEER, Joseph F.; LOVINGER, David M. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. **Neuropharmacology**, vol. 124, p. 52–61, 15 Sep. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.033>.

CRESWELL, JOHN W. **Projeto de Pesquisa: métodos qualitativos, quantitativos e mistos**. 3rd ed. [S. l.: s. n.], 2010.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness

of small molecules. **Scientific Reports**, vol. 7, 3 Mar. 2017a. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.

DAINA, Antoine; MICHELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, vol. 7, no. 1, p. 1–13, 3 Mar. 2017b. DOI 10.1038/srep42717. Available at: <http://www.swissadme.ch>. Accessed on: 17 Oct. 2020.

DEVINSKY, Orrin; CROSS, J. Helen; LAUX, Linda; MARSH, Eric; MILLER, Ian; NABOUT, Rima; SCHEFFER, Ingrid E.; THIELE, Elizabeth A.; WRIGHT, Stephen. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. **New England Journal of Medicine**, vol. 376, no. 21, p. 2011–2020, 25 May 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.

DEVINSKY, Orrin; PATEL, Anup D.; CROSS, J. Helen; VILLANUEVA, Vicente; WIRRELL, Elaine C.; PRIVITERA, Michael; GREENWOOD, Sam M.; ROBERTS, Claire; CHECKETTS, Daniel; VANLANDINGHAM, Kevan E.; ZUBERI, Sameer M. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox–gastaut syndrome. **New England Journal of Medicine**, vol. 378, no. 20, p. 1888–1897, 17 May 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.

FERNÁNDEZ, Óscar. THC:CBD in Daily Practice: Available Data from UK, Germany and Spain. **European Neurology**, vol. 75, no. 1, p. 1–3, 2016. <https://doi.org/10.1159/000444234>.

FERREIRA, Leonardo L.G.; ANDRICOPULO, Adriano D. ADMET modeling approaches in drug discovery. **Drug Discovery Today**, vol. 24, no. 5, p. 1157–1165, 1 May 2019. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015>.

GHABRASH, Maykel Farag; CORONADO-MONTOYA, Stephanie; AOUN, John; GAGNÉ, Andrée Anne; MANSOUR, Flavi; OUELLET-PLAMONDON, Clairéline; TRÉPANIÉ, Annie; JUTRAS-ASWAD, Didier. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. **Psychiatry Research**, vol. 286, 1 Apr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112890>.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5th ed. [S. l.: s. n.], 2010.

GIORDANETTO, Fabrizio; TYRCHAN, Christian; ULANDER, Johan. Intramolecular Hydrogen Bond Expectations in Medicinal Chemistry. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, vol. 8, no. 2, p. 139–142, 9 Feb. 2017. DOI 10.1021/acsmchemlett.7b00002. Available at: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>. Accessed on: 25 Aug. 2020.

GUERRA, Lília Ribeiro; DE SOUZA, Alessandra Mendonça Teles; CÔRTEZ, Juliana Alves; LIONE, Viviane de Oliveira Freitas; CASTRO, Helena Carla; ALVES, Gutemberg Gomes. Assessment of predictivity of volatile organic compounds carcinogenicity and mutagenicity by freeware in silico models. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 91, p. 1–8, 1 Dec. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.030>.

ISSA, Naiem T.; WATHIEU, Henri; OJO, Abiola; BYERS, Stephen W.; DAKSHANAMURTHY, Sivanesan. Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational

Tools. **Current Drug Metabolism**, vol. 18, no. 6, 17 Mar. 2017.
<https://doi.org/10.2174/1389200218666170316093301>.

ISYAKU, Yusuf; UZAIRU, Adamu; UBA, Sani. Computational studies of a series of 2-substituted phenyl-2-oxo-, 2-hydroxyl- and 2-acylloxyethylsulfonamides as potent anti-fungal agents. **Heliyon**, vol. 6, no. 4, 1 Apr. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03724>.

JIA, Chen Yang; LI, Jing Yi; HAO, Ge Fei; YANG, Guang Fu. A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery. **Drug Discovery Today**, vol. 25, no. 1, p. 248–258, 1 Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014>.

KAZMI, Sayada Reemsha; JUN, Ren; YU, Myeong Sang; JUNG, Chanjin; NA, Dokyun. In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: A review. **Computers in Biology and Medicine**, vol. 106, p. 54–64, 1 Mar. 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.01.008>.

LAKATOS, EVA MARIA; MARCONI, Marina de Andrade. **Metodologia científica**. São Paulo: [s. n.], 2011.

LEITE, Camila F.; ALMEIDA, Thalles R.; LOPES, Carolina S.; DIAS DA SILVA, Valdo J. Multipotent stem cells of the heart-do they have therapeutic promise? **Frontiers in Physiology**, vol. 6, no. MAY, 2015.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00123>.

LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista Dor**, vol. 17, no. 1, 2016. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>.

LIPINSKI, Christopher A.; LOMBARDO, Franco; DOMINY, Beryl W.; FEENEY, Paul J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 23, no. 1–3, p. 3–25, 15 Jan. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).

MAURYA, Nancy; VELMURUGAN, Bharath Kumar. Therapeutic applications of cannabinoids. **Chemico-Biological Interactions**, vol. 293, p. 77–88, 25 Sep. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.018>.

MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H.; JAGEROVIC, Nadine. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 8, no. JUN, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00422>.

NADEEM, Shafqat; SIRAJUDDIN, Muhammad; AHMAD, Saeed; TIRMIZI, Syed Ahmed; ALI, Muhammad Irshad; HAMEED, Abdul. Synthesis, spectral characterization and in vitro antibacterial evaluation and Petra/Osiris/Molinspiration analyses of new Palladium(II) iodide complexes with thioamides. **Alexandria Journal of Medicine**, vol. 52, no. 3, p. 279–288, 1 Sep. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2015.10.003>.

NEVALAINEN, Tapio. Recent Development of CB2 Selective and Peripheral CB1/CB2 Cannabinoid Receptor Ligands. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 21, no. 2, p. 187–203, 21 Dec. 2013. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660296>.

PELLATI, Federica; BORGONETTI, Vittoria; BRIGHENTI, Virginia; BIAGI, Marco; BENVENUTI, Stefania; CORSI, Lorenzo. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. **BioMed Research International**, vol. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>.

POONGAVANAM, Vasanthanathan; DOAK, Bradley C.; KIHLEBERG, Jan. Opportunities and guidelines for discovery of orally absorbed drugs in beyond rule of 5 space. **Current Opinion in Chemical Biology**, vol. 44, p. 23–29, 1 Jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.05.010>.

ROSENTAL, CLAUDE; FRÉMONTIER-MURPHY, Camille. **Introdução aos métodos quantitativos em ciências humanas e sociais**. Porto Alegre: [s. n.], 2001.

ROY, Ankit; NAIR, Sanjana; SEN, Neeladri; SONI, Neelesh; MADHUSUDHAN, M. S. In silico methods for design of biological therapeutics. **Methods**, vol. 131, p. 33–65, 1 Dec. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.09.008>.

SEKAR, Krithiga; PACK, Alison. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: A comprehensive review with a focus on adverse effects [version 1; referees: 3 approved]. **F1000Research**, vol. 8, 2019. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>.

SHERMAN, Justin J.; RICHE, Daniel M.; WARREN, Caroline P. Cannabidiol Oral Solution: Challenges as a Treatment for Seizure Syndromes. **Journal for Nurse Practitioners**, vol. 16, no. 3, p. 210–212, 1 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2019.11.014>.

ÜBERALL, Michael A. A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain. **Journal of Pain Research**, vol. 13, p. 399–410, 2020. <https://doi.org/10.2147/JPR.S240011>.

VAN WIJK, Rob C.; ALSOUD, Rami Ayoun; LENNERNÄS, Hans; SIMONSSON, Ulrika S.H. Model-informed drug discovery and development strategy for the rapid development of anti-tuberculosis drug combinations. **Applied Sciences (Switzerland)**, vol. 10, no. 7, 1 Apr. 2020. <https://doi.org/10.3390/app10072376>.

VERA, Armando Asti. **Metodologia da pesquisa científica**. 8th ed. [S. l.: s. n.], 1989.

VERGARA, Sylvia Constant. **Projetos e relatórios de pesquisa em administração**. 5th ed. [S. l.: s. n.], 2006.

WARREN, Katherine Elizabeth. Beyond the blood: Brain barrier: The importance of central nervous system (CNS) pharmacokinetics for the treatment of CNS tumors, including diffuse intrinsic pontine glioma. **Frontiers in Oncology**, vol. 8, no. JUL, p. 239, 3 Jul. 2018. DOI 10.3389/fonc.2018.00239. Available at: www.frontiersin.org. Accessed on: 27 Aug. 2020.

WOUTERS, Elise; WALRAED, Jolien; BANISTER, Samuel D.; STOVE, Christophe P. Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. **Biochemical Pharmacology**, vol. 169, 1 Nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.08.025>.

ZHANG, Zhoupeng; TANG, Wei. Drug metabolism in drug discovery and

development. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, vol. 8, no. 5, p. 721–732, 1 Sep. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.04.003>.

ZOETE, Vincent; DAINA, Antoine; BOVIGNY, Christophe; MICHIELIN, Olivier. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. **Journal of Chemical Information and Modeling**, vol. 56, no. 8, p. 1399–1404, 22 Aug. 2016. DOI 10.1021/acs.jcim.6b00174. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jcim.6b00174>. Accessed on: 17 Oct. 2020.