UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES

CURSO DE FARMÁCIA

CANABIDIOL NA DERMATOLOGIA: UMA ABORDAGEM PROMISSORA PARA TRATAMENTOS DERMATOLÓGICOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Melani Giacobbo Fantinel

Lajeado/RS, junho de 2024

Melani Giacobbo Fantinel

CANABIDIOL NA DERMATOLOGIA: UMA ABORDAGEM PROMISSORA PARA TRATAMENTOS DERMATOLÓGICOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Artigo científico apresentado no componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso II, do Curso de Farmácia, da Universidade do Vale do Taquari - Univates, como parte da exigência para a obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ms. Marinês Persigo Rigo

Lajeado/RS, junho de 2024

Melani Giacobbo Fantinel

A AUTOMONIA PRIVADA DO PACIENTE

NAS REGRAS DO TESTAMENTO VITAL

A Banca examinadora abaixo aprova o Artigo Científico apresentado no componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso II, do Curso de Farmácia, da Universidade do Vale do Taquari - Univates, como parte da exigência para a obtenção do título de Bacharela em Farmácia:

Profa. Ms. Marinês Persigo Rigo - orientadora
Universidade do Vale do Taquari – Univates

Profa. Ms. Danieli Gerhardt
Universidade do Vale do Taquari – Univates

Profa. Ms. Juliana Assmann
Universidade do Vale do Taquari – Univates

Lajeado/RS, 8 de julho de 2024

Apresentação

Os resultados obtidos no presente trabalho, intitulado **"Canabidiol na Dermatologia: Uma Abordagem Promissora para Tratamentos Dermatológicos Anti-inflamatórios"**, serão apresentados no segmento do mesmo em forma de artigo científico, como requisito parcial para fins de conclusão do curso de Farmácia na Universidade do Vale do Taquari – Univates. Este será posteriormente submetido para publicação na Revista Infarma e já se encontra formatado com relação às normas da revista.

Canabidiol na Dermatologia: Uma Abordagem Promissora para Tratamentos Dermatológicos Anti-inflamatórios

Cannabidiol in Dermatology: A Promising Approach for Anti-inflammatory Dermatological Treatments

Melani Gaicobbo Fantinel [1]

Marinês Persigo Rigo [2]

[1] Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade do Vale do Taquari – Univates.

[2] Docente e Coordenadora do Curso de Farmácia da Universidade do Vale do Taquari – Univates.

Autor responsável: M. G. FANTINEL. E-mail: melani.fantinel@universo.univates.br

Resumo

As doenças inflamatórias cutâneas envolvem o sistema endocanabinoide e resultam de eventos complexos que incluem desregulação e expressão anormal de mediadores inflamatórios ou seus receptores nas células da pele. O presente estudo discorre sobre a história e aspectos da *Cannabis sativa L.*, legislação, e investiga o efeito potencial anti-inflamatório do canabidiol (CBD), um dos fitocanabinoides da planta, em condições dermatológicas como dermatite, psoríase e acne, através de uma revisão sistemática da literatura. Estudos evidenciaram que o CBD tópico manteve a integridade da barreira epidérmica ao reduzir a inflamação, inibiu a produção de citocinas pró-inflamatórias por

células imunes e queratinócitos e atingiu valor terapêutico em todas patologias investigadas. A administração tópica do CBD se mostrou uma alternativa não invasiva, segura e eficaz para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, o presente estudo forneceu um arranjo de confirmações sobre o efeito terapêutico do CBD contra doenças de pele inflamatórias.

Palavras-chave: *Cannabis sativa L.*; canabidiol na dermatologia; sistema endocanabinoide; CBD na inflamação da pele; legislação da *Cannabis* medicinal.

Abstract

Inflammatory skin diseases involve the endocannabinoid system and result from complex events that include dysregulation and abnormal expression of inflammatory mediators or their receptors in skin cells. The present study explore the history and the aspects of *Cannabis sativa L.*, legislation, and investigates the potential anti-inflammatory effect of cannabidiol (CBD), one of the phytocannabinoids of the plant, in dermatological conditions such as dermatitis, psoriasis, and acne, through a systematic review of the literature. Studies have shown that topic CBD maintained the integrity of the epidermal barrier by reducing inflammation, inhibited the production of pro-inflammatory cytokines by immune cells and keratinocytes, and achieved therapeutic value in all the investigated pathologies. Topical administration of CBD proved to be a non-invasive, safe, and effective alternative for improving patients' quality of life. Therefore, the present study provided a range of confirmations about the therapeutic effect of CBD against inflammatory skin diseases.

Keywords: *Cannabis sativa L.*; cannabidiol in dermatology; endocannabinoid system; CBD in skin inflammation; legislation on medical *Cannabis*.

Introdução

O reconhecimento crescente dos receptores canabinoides na estrutura da pele tem destacado as ações terapêuticas do canabidiol (CBD) em patologias dermatológicas. A *Cannabis sativa L.*, popularmente conhecida como maconha, possui uma história milenar e foi assimilada por diversas culturas ao longo da história da humanidade. A tendência em direção à legalização da planta para uso medicinal tem estimulado pesquisas científicas mais aprofundadas em vários países, especialmente no Brasil.

Os tratamentos tradicionais utilizados em dermatoses possuem algumas limitações e resultados insatisfatórios, ocorrendo, muitas vezes, efeitos adversos indesejados. Não se esquecendo de que além do incômodo estético, as doenças de pele podem gerar ansiedade, depressão entre outras questões que afetam a vida do paciente (6). Levando isso em consideração, estudos destacam o potencial dos fitocanabinóides como alternativas terapêuticas eficazes e seguras aos tratamentos convencionais.

Um grande obstáculo no desenvolvimento de tratamentos com CBD é a sua baixa biodisponibilidade oral, pelo extenso metabolismo hepático de primeira passagem, instabilidade no pH gástrico ácido e baixa solubilidade em água, levando à absorção incompleta (49). Por isso, a administração tópica pode ser uma alternativa de escolha.

O sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel em muitas patologias do sistema nervoso central (SNC), assim como desempenha um papel fundamental na camada cutânea, mais especificamente em processos patológicos como dor, inflamação e

homeostasia da barreira imunológica (22). Exercendo funções tanto em células imunológicas quanto não imunológicas, como queratinócitos e sebócitos (65).

Esta revisão visa apresentar os aspectos legais e as propriedades terapêuticas, em particular, do CBD no contexto da dermatologia, por meio de uma extensa pesquisa bibliográfica. Formulações com CBD têm demonstrado ações antipruriginosas, anti-inflamatórias, cicatrizantes e antibacterianas, beneficiando o tratamento de condições como psoríase, dermatite atópica, dermatite alérgica de contato, eczema, entre outras mais (46).

Material e métodos

Este estudo constitui-se de uma revisão sistemática da literatura, no qual foi efetuada consulta de artigos científicos em português e inglês, selecionados por meio de buscas em bases de dados como PubMed e Google Scholar. A busca nos bancos de dados foi realizada empregando-se os seguintes descritores: *Cannabis sativa L.*; canabidiol na dermatologia; sistema endocanabinoide; CBD na inflamação da pele; legislação da *Cannabis* medicinal. No período de março a junho de 2024. Foram selecionados 56 artigos com data de publicação entre os anos de 2002 a 2024, considerando para critérios de seleção a leitura do resumo, onde a abordagem fosse o uso da *Cannabis* na dermatologia ao longo de sua história até os dias atuais, focando no CBD, bem como o cenário legal atual para prescrição e utilização do mesmo.

Resultados e Discussão

Uso histórico e moderno da *Cannabis sativa L.* na dermatologia

Apesar da *Cannabis*, nome popular "maconha", ser uma das plantas mais antigas cultivadas pela humanidade, é rodeada por controvérsias e preconceitos. Ao longo de sua história, é utilizada para fins recreativos, medicinais, espirituais, industriais e agrícolas.

Segundo estudos paleobotânicos, a *Cannabis* é evidenciada há mais de 12.000 anos na Ásia Central, encontrada primariamente perto das montanhas Altai, no Irã. O Sudeste Asiático também é citado como outra possível origem. Devido à escassez de fósseis impressos de *Cannabis*, os pesquisadores recorreram aos microfósseis, na forma de pólen fóssil ou pólen subfóssil (não carbonizado). O pólen mais antigo analisado, numa assembleia de estepe, foi localizado na província de Níngxià, na China, datando cerca de 19,6 milhões de anos. Com base nisso, identificou-se o Nordeste do Planalto Tibetano como o centro de origem da *Cannabis* (37).

Na medicina, a *Cannabis* tem sido utilizada em diversas culturas para tratar uma variedade de condições médicas. O seu uso foi documentado pela primeira vez na Farmacopeia Chinesa "Shen Nong Ben Cao Jing", inspirada nas experiências do imperador Chen Nung (2737 aC). Nela consta que as sementes de *Cannabis* eram recomendadas para o tratamento de doenças e distúrbios de pele, como eczema, psoríase e outras condições inflamatórias. Este uso histórico sublinha a longa tradição de empregar componentes da planta para fins terapêuticos (22).

Na Índia, é mencionada na preparação da bebida sagrada "Soma", por volta de 1400 aC, no livro "Rigueveda", o qual é considerado o documento mais antigo da

literatura hindu e pode ser considerado, também, a referência mais antiga da atividade psicoativa da *Cannabis* (22).

Com a disseminação da *Cannabis* para o Oeste, seu uso medicinal foi descrito no Papiro de Ebers, datado de 1550 a.C. Este documento, um dos mais importantes da Farmácia e Medicina egípcias, menciona mais de 700 formulações médicas, incluindo a aplicação tópica de *Cannabis* para inflamação, evidenciando a importância e a versatilidade da planta na medicina antiga. O Ebers menciona também outras drogas usadas até hoje, como a casca do salgueiro, que é a base do analgésico ácido acetilsalicílico (AAS) (18).

No Império Romano, Plínio, o Velho, discutiu seu uso medicinal e industrial nos livros da mais antiga enciclopédia greco-romana, de sua autoria, "A Naturalis Historia", apresentando propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Da mesma forma, o médico grego Dioscórides, publicou em sua farmacopeia "De Materia Medica" os potenciais efeitos anti-inflamatórios da *Cannabis* (22).

Após a Segunda Guerra Mundial, a planta alcançou o território Europeu (5). As primeiras referências históricas de proibição surgiram em 1798, após a invasão ao Egito, quando, na ocasião, Napoleão Bonaparte levou um derivado da *Cannabis*, o haxixe, para investigar suas propriedades. Seu argumento era de que o uso intensificava a agressividade dos soldados. O resultado disso, foi que em 1800, iniciou-se os preconceitos e proibições em relação à *Cannabis*. Porém, a planta continuou a se disseminar pelo mundo (1).

No decorrer dos anos, os estudos sobre a planta e seus componentes químicos foram desvendados lentamente. Cita-se médicos importantes como William Brooke

O'Shaughnessy e Jacques-Joseph Moreau de Tours que estudaram a planta extensivamente. Outro marco importante foi a obra do médico J. Russel Reynolds, que resumiu mais de 30 anos de experiência com a planta. Reynolds (43) destacou a instabilidade dos derivados da *Cannabis* e recomendou aos seus pacientes usar sempre a mesma planta oriunda do mesmo lugar, iniciando com doses mínimas e aumentando gradualmente.

Até pouco tempo atrás, o grande obstáculo na medicina dos produtos derivados da *Cannabis*, como tinturas e extratos vegetais, era a instabilidade molecular e a falta de compreensão dos mecanismos de ação (17).

Um importante passo aconteceu entre 1962-1967, onde a equipe do Professor Raphael Mechoulam publicou uma série de estudos científicos que estabeleceram a estrutura química de 60 canabinoides, incluindo o CBD e o THC, os dois mais abundantes produzidos pela planta. Mais tarde, no final da década de 1980, foi descoberto o Sistema Endocanabinoide (SEC), responsável pelas respostas biológicas causadas pelos canabinoides, revolucionando o entendimento sobre as propriedades terapêuticas da *Cannabis* (17).

Recentemente, foi descoberto o SEC na estrutura da pele e o termo "c(ut)anabinoide" foi sugerido por Tóth, em 2019, para identificar o sistema endocanabinoide cutâneo (52).

Interesse pelo potencial terapêutico do CBD nas doenças de pele

A pele é o maior órgão do corpo e tem como uma de suas funções garantir a homeostase corporal. Ela possui características singulares, sendo permeável ao meio

ambiente e permitindo a difusão de ar, calor, água e moléculas de baixo peso molecular. A permeabilidade pode ocorrer por três diferentes vias: a intercelular, que envolve o espaço entre os corneócitos e queratinócitos; a transcelular, que inclui os corneócitos e a matriz lipídica ao seu redor; e a apendicular, que abrange as glândulas sudoríparas e folículos capilares (22).

O CBD tem sido amplamente estudado e reconhecido por suas inúmeras indicações terapêuticas em dermatoses. Entre elas estão a dermatite atópica, dermatite de contato, psoríase, acne, rosácea, prurido e prurigo, hidradenite supurativa, líquen plano, alopécias, distúrbios da pigmentação, esclerodermia, dermatomiosite, sarcoma de Kaposi, câncer de pele e envelhecimento cutâneo (17) (48).

As doenças de pele afetam entre 30% e 70% da população mundial, incluindo mais de 3.000 condições cutâneas agudas e crônicas, as quais reduzem de modo expressivo a qualidade de vida dos pacientes (22).

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) destaca que cerca de 5 milhões de pessoas sofrem com a psoríase no País, em especial os grupos de 30 a 40 anos e de 50 a 70 anos. E, cerca de 15% a 25% das crianças e 7% dos adultos sofrem com dermatite atópica. Ainda, dados divulgados pelo Ministério da Saúde (MS) apontam que a acne está presente na pele de 80% dos brasileiros entre 15 e 25 anos.

O efeito tópico do CBD e a ativação do sistema endocanabinoide nas células da pele já foram comprovados (17). Com base nisso, o SEC está envolvido em várias etapas da pele, como na regulação do crescimento, diferenciação e sobrevivência celular, respostas imunológicas e inflamatórias e fenômenos sensoriais. Entretanto, a

desregulação do SEC também pode desencadear patologias cutâneas, interferindo na homeostase da pele (44).

Produtos tópicos contendo CBD e outros canabinoides estão sendo cada vez mais aceitos e disponíveis em farmácias, conforme as legislações locais, com uma tendência atual para “skin care”. Dessa forma, proporciona um impulso para a legalização e aumento das pesquisas clínicas para confirmar sua eficácia em várias dermatoses. O aumento de prescrições e indicações médicas reflete esse crescimento. Ademais, uma projeção econômica feita pela Grand View Research, prevê que o mercado global legal de produtos à base de *Cannabis* atinja um valor de cerca de 134 bilhões de dólares até 2030.

Cada variedade de Cannabis é única devido à presença de três classes de compostos químicos biologicamente ativos: fitocanabinóides, flavonoides e terpenos, que podem atuar individualmente ou sinergicamente. Na dermatologia, os fitocanabinoides demonstram propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-envelhecimento, anti-acne e anti-UVA/UVB, além de atividade antimicrobiana (17).

Os tratamentos tradicionais utilizados em dermatologia incluem agentes tópicos (como corticosteroides, análogos da vitamina D, hidratantes, retinóides e inibidores de calcineurina), fototerapia, imunoterapia sistêmica, antibióticos e hormônios sistêmicos, antifúngicos, agentes biológicos e inibidores de pequenas moléculas. Os mesmos podem apresentar várias limitações, incluindo respostas insatisfatórias ao tratamento, potenciais interações medicamentosas, toxicidade hepática e renal, como também um risco de malignidades cutâneas e teratogenicidade. Além disso, os efeitos adversos frequentes incluem xerose, eritema, púrpura, rosácea, alterações na pigmentação da pele,

fotoenvelhecimento, atrofia da pele, coceira, sensação de queimadura, foliculite, ceratose actínica e reações alérgicas (22).

A administração tópica do CBD é uma alternativa não invasiva, segura e eficaz para melhorar a qualidade de vida em pacientes com alguns distúrbios de pele, especialmente em contextos inflamatórios (41). Isso posto, observa-se que sua janela terapêutica é bem ampla, por isso, sua toxicidade é praticamente nula, o que o torna altamente motivador para o uso em tratamentos dermatológicos seguros e eficazes, conforme discutido ao longo deste estudo.

Contextualização da legislação da *Cannabis sativa L.*: nível global e nacional - Brasil

A legislação sobre a *Cannabis* varia amplamente em todo o mundo, refletindo diferentes abordagens culturais, políticas e científicas.

Nível Global

O sistema internacional de controle de drogas é regido em nível global por três Convenções de Substâncias Psicotrópicas da ONU, que ocorreram nos anos de 1961, 1971 e 1988. As primeiras iniciativas diplomáticas sobre o tema remontam à Convenção Internacional do Ópio, em 1912.

Na Convenção de 1961, que contou com a participação de 97 países, foram consolidados inúmeros tratados anteriores e estabelecidas limitações ao uso de drogas de abuso para fins exclusivamente científicos e medicinais, incluindo a *Cannabis* e a resina da *Cannabis* nas listas I e IV de drogas da ONU. Além disso, definiu-se as obrigações

internacionais de criminalização do tráfico e a inclusão de drogas sintéticas no regime de controle. Na mesma ocasião, criou-se a Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes, com o objetivo de reduzir a demanda ilícita por meio do manejo eficiente da demanda lícita (40).

Nas Convenções seguintes houve uma melhor compreensão dos componentes da planta devido ao isolamento das moléculas dos dois principais fitocanabinoides, o THC e o CBD. Por isso, o THC (delta-9-tetrahidrocanabinol e variantes), foi introduzido à Lista II de substâncias controladas em sua forma sintética, conhecido como dronabinol, com o nome comercial Marinol™. Consequentemente, reforçou-se a criminalização e o controle rigoroso da planta e seus derivados (17).

Com o passar do tempo, a criminalização da *Cannabis* não eliminou seu uso, mas sim incentivou um mercado ilícito crescente e retardou o progresso científico. Apesar disso, a percepção global sobre as propriedades terapêuticas da planta começou a mudar, impulsionando pesquisas científicas que destacam seus benefícios clínicos.

Atualmente diversos países, como Canadá, Uruguai, várias jurisdições dos Estados Unidos, dentre outros, têm legalizado ou descriminalizado o uso medicinal e/ou recreativo da *Cannabis*. Em 2020, a ONU reclassificou a *Cannabis* removendo-a da lista IV, marcando um avanço significativo na aceitação da planta para fins médicos.

Nível Nacional (Brasil)

No Brasil, a lei que rege a criminalização das drogas é a Lei nº11.343, de 23 de agosto de 2006 – Lei Antidrogas. A lei, modificada recentemente, diz que é crime

comprar, guardar e transportar drogas para uso pessoal, ela não prevê prisão, mas sim, advertência e medidas educativas (17).

Segundo a Agência de Vigilância Sanitária – Anvisa, a *Cannabis* está listada na Portaria nº344, de 12 de maio de 1998, onde consta o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, bem como as definições e as obrigações legais relacionadas a produção, uso, transporte, comércio, prescrição e dispensação (2).

Em 2014, o CBD foi reclassificado como substância entorpecente sujeita à notificação de receita pela Anvisa, dessa forma, foi possível permitir o acesso a produtos à base de *Cannabis*, mesmo que de forma restrita e fabricados fora do país. A partir disso, formaram-se Associações e movimentações acerca dos benefícios da *Cannabis* com a participação de pacientes, familiares, pesquisadores e profissionais da saúde para dar luz à real necessidade dos pacientes e desmistificar o uso da planta (17).

Em 2015, a Anvisa, representando seu papel de promover a proteção da saúde da população, publicou a RDC nº17, a qual estabeleceu os critérios para a importação de produtos à base de canabinoides, permitindo o acesso a mais formulações para atender um número maior de doenças. Diante da insegurança acerca dos produtos importados, foi criada a RDC nº327, publicada em 2019, a qual permite que produtos fabricados por empresas certificadas quanto às Boas Práticas de Fabricação (BPF), tenham a qualidade, segurança e eficácia para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização desses produtos para fins medicinais (2).

Percebe-se a importância de uma regulamentação sanitária abrangente para abordar os canabinoides, incluindo todos os outros além do CBD e THC. Somente em um ambiente legalmente seguro e com pessoas capacitadas pode-se avançar com pesquisas sólidas e explorar todo o potencial farmacológico da planta.

É crucial diferenciar as normativas legais da *Cannabis*, pois, no contexto médico, o interesse está na droga-fármaco, que possui potencial terapêutico em áreas como neurologia, psiquiatria, doenças inflamatórias e autoimunes, além de condições dermatológicas, entre outras. Isso contrasta com a droga-recreativa, que é utilizada para fins distintos (17).

Em virtude da RDC 327/19, revisada em 2022, o Brasil começou a contar com 3 vias de acesso aos produtos: importação individual; registro de medicamento, e; autorização sanitária, descritas a seguir:

- Via de importação individual, baseia-se no processo do prescritor escolher qual produto deve ser utilizado pelo seu paciente, sendo a efetividade do tratamento e o risco sanitário oferecido pelo produto inteiramente sob responsabilidade do prescritor, sem atender necessariamente às normas de qualidade estabelecidas pela Anvisa.
- Via de registro de medicamento, refere-se aos produtos com eficácia e segurança comprovadas por estudos clínicos, podendo ser medicamentos específicos ou fitoterápicos.
- Via de autorização sanitária, é utilizada quando o produto tiver dados comprobatórios para assegurar a qualidade e segurança, mas sua eficácia não é

comprovada por estudo clínico para determinada doença que está sendo indicado o uso (2).

A concentração dos fitocanabinoides deve ser predominantemente de CBD e não mais que 0,2% de THC. Acima de 0,2% de THC pode ser prescrito somente para cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais (17).

Aspectos da planta - *Cannabis sativa L.*

A *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, que atualmente consiste em *Cannabis e Humulus* (37).

A taxonomia reconhecida pelos botânicos, segue a classificação sistemática a seguir:

- *Cannabis sativa subsp. sativa var. sativa*
- *Cannabis sativa subsp. sativa var. spontanea*
- *Cannabis sativa subsp. indica var. indica*
- *Cannabis sativa subsp. indica var. kafiristanica*
- *Cannabis sativa subsp. indica sensu*
- *Cannabis sativa subsp. chinensis*
- *Cannabis sativa subsp. ruderalis* (27).

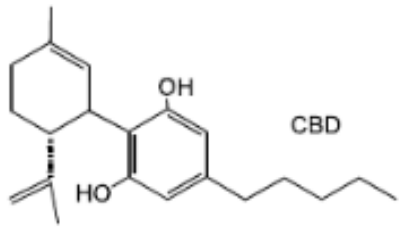
A primeira parte do nome estabelece o gênero, a segunda parte identifica as espécies dentro do gênero enquanto a terceira, identifica a subespécie da planta acompanhada da variação. Com base nisso, nota-se que a *Cannabis* tem capacidade de cruzamento entre suas subespécies. As suas variedades atuais representam híbridos a partir de pools genéticos incrivelmente diversificados, resultando em variados fenótipos (30).

Em virtude da variedade de espécies e subespécies, consequentemente há variedade na composição dos fitocanabinóides. Felizmente, com a tecnologia atual, é possível saber o perfil de canabinóides que cada planta consegue produzir. Esses perfis são determinados principalmente pela genética da planta, mas também tem influência externa, como nutrientes recebidos do solo, ambiente de crescimento, temperatura, entre outros fatores (15).

Diz-se fitocanabinoides para aqueles que ocorrem naturalmente na planta, diferente dos canabinoides que não são encontrados apenas na *Cannabis*. Até o momento, foram identificados 140 fitocanabinoides, sendo o CBD um dos mais explorados na medicina (56).

O CBD é um composto terpenofenólico de 21 carbonos (ver imagem 1). Há quatro homólogos de cadeia lateral já conhecidos: metil, n-propil, n-butil e n-pentil, porém pouco estudados até então (11).

Imagem 1 – Estrutura química do canabidiol. Fonte: adaptado de Burstein (13).



Ele e os demais canabinoides produzidos pela planta estão localizados, mais abundantemente, nos tricomas glandulares das inflorescências femininas da *Cannabis* (27).

Os fitocanabinoides são encontrados na sua forma carboxilada na planta viva, ou seja, na sua forma ácida não ativa. A descarboxilação ocorre naturalmente na planta, no entanto, as condições de armazenamento após a colheita podem acelerar este processo. Eles não são considerados tóxicos na sua forma ácida (35) (49).

O principal intermediário de ramificação para a biossíntese de canabinoides é o ácido canabigerólico (CBGA), o qual resulta em CBDA e THCA (formas ácidas do CBD e THC, respectivamente) (10). Variedades ricas em CBDA podem produzir de 5% a 20% de CBD, no entanto, com os avanços técnicos dos cultivadores, algumas variedades estão alcançando cerca de 25% ou mais dessa substância.

Sabe-se que para obter um produto de alta qualidade e pureza, é preciso um cultivo e extração de similar qualidade. E quando se fala em *Cannabis*, tudo que a envolve é complexo. Dentre alguns métodos, a extração com fluído super cítrico de CO2 puro com etanol como co-solvente tem sido preferido como técnica de extração para fitocanabinoides (28).

Durante a purificação do CBD, a coextração do THC representa um desafio significativo justamente por resultarem do mesmo sintetizador, o CBGA. Portanto,

espera-se que a tecnologia de extração ideal seja não apenas específica para canabinoides, mas também seletiva para a extração de CBD. As variedades de *Cannabis* que produzem maior quantidade de CBDA são facilitadoras nesse sentido.

O interesse por estas moléculas aumentou drasticamente após a descoberta do sistema endocanabinoide (SEC), dos receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), e dos canabinoides endógenos (eCBs) araquidonoil-cloro-etanolamina (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A AEA também é referida na literatura como "anandamida" (ANA). Isso permitiu uma melhor compreensão da eficácia medicinal no tratamento de diferentes patologias (49).

Sistema Endocanabinoide cutâneo

Quando os canabinoides são administrados, eles interagem com o SEC, no qual os receptores CB1 e CB2 estão distribuídos pelo corpo. Esses receptores são ativados pelos canabinoides endógenos lipídicos, AEA e 2-AG. Basicamente, essa interação desencadeia a ação terapêutica desejada (34).

Além dos mais conhecidos citados acima, desvendaram-se em torno de 65 agentes moleculares participativos da farmacocinética e farmacodinâmica dos canabinoides, citam-se NAPE-PLD (N-araquidonoil fosfatidil etanolamina - fosfolipase D), FAAH (hidrolase amida de ácidos graxos), múltiplos canais TRPV (receptor potencial transitório vaniloide), receptores específicos acoplados à proteína G (GPCRs), potencial receptor transitório anquirina 1 (TRPA1), receptores de serotonina, receptores hormonais nucleares como receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) e outros.

Estes expressam-se em diferentes tipos de células da pele, como queratinócitos, melanócitos, mastócitos, fibroblastos, sebócitos, células das glândulas sudoríparas e nervos sensitivos (17) (22) (12).

Os receptores CB1 estão geralmente presentes em abundância no SNC, enquanto os receptores CB2 se fazem presentes no sistema nervoso periférico, no sistema digestivo e no sistema imunológico (56).

A liberação de AEA é mediada pelo NAPE-PLD, a qual é regulada pela despolarização ou pela ativação do receptor ionotrópico de glutamato N-metil-D-Aspartato (NMDA) ou receptores neuronais nicotínicos α7. A síntese e liberação de 2-AG, por ser um monoglicerídeo, está associada ao metabolismo do triacilglicerol, principalmente pela ativação dependente da fosfolipase C, uma enzima ligada à membrana, que hidrolisa fosfatidilinositol específico. A regulação de 2-AG é independente da síntese e liberação de AEA. Além disso, ele é um importante intermediário metabólico na síntese lipídica e fonte de ácido araquidônico na síntese de prostaglandinas (34).

Uma vez formados, os eCBs realizam uma sinalização retrógrada, pois ao invés da ativação neuronal ser na fenda pós sináptica, ela ocorre na fenda pré-sináptica. Dessa maneira, atuam nos receptores canabinóides localizados nas células que circundam o local da síntese dos mesmos (17). Essa função explica que os eCBs são mediadores locais e atuam como mensageiros retrógrados na sinalização pré-sináptica de forma transitória ou duradoura, tanto no estímulo excitatório quanto no inibitório (52).

Inclusive, enzimas degradadoras e transportadoras participam do SEC como reguladoras dos níveis e da ação nos receptores. A degradação de AEA é realizada

principalmente pela enzima FAAH, pela ciclooxigenasse-2 (COX-2) e, por uma terceira, a amidase do ácido hidrolisante da N-aciletanolamina (NAAA). Já para a degradação de 2-AG agem três enzimas hidrolíticas, a monoacilglicerol lipase (MGL) e hidrolases de domínio alfa/beta 6 e 12 (ABHD6 e 12). Contudo, o 2-AG pode ser oxidado pela COX-2 e hidrolisado pela FAAH em certos casos (17).

Os eCBs (AEA e 2-AG) exercem inúmeros efeitos na pele, mostrados em modelos animais e in vitro, por meio da ativação dos receptores CB1 e CB2, como: aumento ou redução da fibrose; aumento da síntese de lipídios e de apoptose nas glândulas sebáceas; redução ou aumento do crescimento dos cabelos; redução da proliferação e diferenciação celular e aumento de apoptose dos queratinócitos, como também, redução da inflamação, dor e prurido (17). Outro agente diretamente relacionado à inflamação, dor e coceira é o TRPV1, sendo relevante para a saúde da pele (52).

É notável que o CBD apresente maior afinidade pelo receptor CB2 e uma afinidade relativamente menor pelo CB1, atuando como antagonista deste último. Devido a essa propriedade, o CBD pode inibir a ligação do THC (8). Estudos pré-clínicos e clínicos estão demostrando todos os benefícios e desvendando progressivamente o complexo sistema endocanabinoide humano.

Inflamação cutânea

A pele funciona como um órgão neuroimunoendócrino, influenciando o fluxo sanguíneo e linfático, a função das glândulas sudoríparas, a imunorreatividade e a resposta inflamatória. Com base nisso, a inflamação cutânea é um processo complexo e

adaptativo, o qual envolve inúmeras células como plaquetas, linfócitos, macrófagos, células dendríticas e queratinócitos, além de uma variedade de moléculas como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Esse conjunto de elementos faz parte da homeostasia e influencia na resposta imunológica, angiogênese e apoptose (46) (45) (52).

As patologias inflamatórias cutâneas resultam frequentemente na expressão elevada de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como interferons e interleucinas, incluindo TNF-α, TGF-β, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, MMPs (2 e 9), furina e catepsina, VEGF, assim como o fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa de células B ativadas (NF-κB), entre outras, desencadeando uma cascata de ativação que pode se tornar crônica. Em congruência, o sistema nervoso desempenha um papel crucial na regulação da homeostase cutânea, incluindo a resposta a estímulos como dor, trauma e inflamação (46) (3) (48).

Toth (52) indica que os receptores CB1 e CB2 são essenciais para a regulação da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias nos queratinócitos epidérmicos. Estudos mostram que camundongos com deficiência em CB1 e CB2 apresentam inflamação cutânea mais severa. Além disso, a ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4) por lipopolissacarídeos (LPS) regula positivamente a expressão de CB1 e CB2 e promove o fechamento de feridas e a liberação de fator de crescimento transformador beta (TGF-β) em queratinócitos humanos (HatCat), sugerindo o potencial dos canabinoides como agentes anti-inflamatórios.

A inflamação participa do processo de cicatrização de feridas, a qual envolve três fases sobrepostas: inflamação, granulação e remodelação tecidual. Resumidamente, durante a inflamação, células infiltram-se na ferida e liberam citocinas e fatores de

crescimento. Na fase de granulação, fibroblastos depositam a matriz extracelular (MEC) e ocorre proliferação de queratinócitos. Na fase de remodelação, a MEC é remodelada para restabelecer a integridade do tecido (45). Estudos anteriores mostraram que o receptor CB2 é expresso em múltiplas células durante a cicatrização de feridas na pele e está envolvido na inflamação, fibrose e proliferação celular em outros órgãos e doenças de pele (54).

Com base nos mecanismos apresentados até então, vários estudos estão demonstrando os efeitos anti-inflamatórios dos fitocanabinoides em modelos de inflamação cutânea. O CBD, em particular, mostrou aumentar os níveis de AEA e inibir a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias em queratinócitos estimulados, destacando seu potencial terapêutico (52).

Também, viu-se que a ativação do receptor CB2 reduziu infiltrações de neutrófilos e macrófagos e diminuiu a expressão de MCP-1, SDF-1, IL-6, IL-1β, TNF-α, TGF-β1 e VEGF-A, com isso a proliferação e migração de queratinócitos aumentaram, acelerando a reepitelização da ferida num estudo em camundongos (54). Outro estudo utilizou o extrato da *Cannabis,* o qual também foi capaz de inibir a liberação de mediadores inflamatórios envolvidos na cicatrização de feridas e em processos inflamatórios da pele, muito embora os efeitos anti-inflamatórios não estivessem estritamente associados à presença do CBD (45).

No estudo de Hammell (26), o CBD reduziu inflamação e dor sem efeitos colaterais, reduzindo citocinas pró-inflamatórias, mas concluiu-se que sua baixa biodisponibilidade oral limita sua eficácia. Indicou, ainda, que reduziu expressão de TNFα em sinoviócitos cultivados de animais artríticos, sugerindo que a dessensibilização do TRPV1 pelo CBD

interrompe a progressão da inflamação (26). Muitos estudos científicos discutem os efeitos anti-inflamatórios do CBD relacionados à artrite reumatoide (25).

No estudo de Fordjour (23) foi demonstrado que a ativação do CB1 evita que os queratinócitos produzam citocinas pró-inflamatórias e mantenham a integridade da barreira epidérmica. Já no estudo de Olah (39), onde foi confirmada a ação do CBD, mostrou que foi regulada positivamente a expressão de catelicidina LL-37, um peptídeo antimicrobiano, e do homólogo TRIB3, um regulador negativo da sinalização pró-inflamatória de NF-κB. O TRIB3 inibe a via do NF-κB, e o CBD exerce suas ações antiinflamatórias inibindo esta via. Além disso, no mesmo estudo consta que o receptor de adenosina A2a, conhecido por mediar as ações anti-inflamatórias do CBD em modelos murinos, também está expresso em sebócitos humanos. Por conta disso, se antagonizado, o A2a, previne a regulação positiva de TRIB3 pelo CBD e suprime seu efeito anti-inflamatório, bem como inibe a ativação do NF-κB induzida por LPS, desempenhando um papel crucial na mediação das ações anti-inflamatórias do CBD (39).

Em outro estudo, cita-se que o CBD induz a expressão de genes antioxidantes e anti-inflamatórios, como a heme oxigenase-1 (HMOX1), regulados pelo fator nuclear eritroide 2 (NRF2), que aumenta a produção de antioxidantes e protege contra o estresse oxidativo) (7).

Outro estudo interessante é o de Lephart (31), onde comparou o CBD com o 4',7-isoflavandiol (Equol) para identificar a ação de antienvelhecimento e da inflamação. Ambos possuem propriedades de antienvelhecimento, aumentando colágeno e elastina e inibindo o estresse oxidativo e a inflamação. Concluiu-se que embora a IL-23A tenha sido estimulada, indicando uma resposta pró-inflamatória, a maioria dos biomarcadores

inflamatórios exibiu efeitos anti-inflamatórios com a combinação CBD e Equol. Isso inclui a inibição de interleucinas e TNF-α, bem como a neutralização de MMPs por TIMP1 e a ativação de NRF2 (31).

O efeito anti-inflamatório do canabidiol também foi confirmado em 2018 por cientistas italianos, que mostraram que o CBD inibe as quimiocinas MCP-2 e outras citocinas pró-inflamatórias em queratinócitos (25).

Dermatite

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica comum da pele, recidivante e com fisiopatologia multifatorial, como fatores ambientais e genéticos, barreira da pele danificada e desequilíbrio imunológico. A DA é caracterizada por prurido, eritema e pele seca (20) (33). Além disso, a colonização *Staphylococcus aureus (S. aureus*) emergiu como um fator de influência e de gravidade da dermatite (7).

Segundo a SBD, há tipos diferentes de dermatite, com sintomas similares, mas que acometem partes diferentes do corpo. Por exemplo, dermatite de contato, dermatite seborréica, dermatite perioral, entre outras, possuindo quadros leves à graves.

A palmitoiletanolamida (PEA) é bastante citada na regulação da dermatite, ela é um mediador lipídico semelhante ao eCB que funciona principalmente através da ativação do receptor PPAR-α e trabalha através do sistema endocanabinóide ligando-se ao CB2R nos mastócitos, assim, regula as respostas imunes por meio da estabilização dos

mastócitos e da regulação negativa das células Th2 na dermatite atópica, que é a razão provável de seus efeitos antipruriginosos e antiinflamatório (56).

Um estudo de Zengin (7) com o CBD demonstrou exibir propriedades anti-inflamatórias num modelo experimental de dermatite alérgica de contato, nele avaliaram a eficácia antimicrobiana e antibiofilme do óleo essencial de cânhamo (OE) contra uma cepa de referência (*S. aureus*). Os valores encontrados indicaram que o OE de cânhamo pode romper e erradicar um biofilme maduro de *S. aureus*. Assim, as atividades antimicrobianas e antibiofilme do OE de cânhamo contra essa bactéria sugerem seu potencial terapêutico para prevenir doenças de pele como a dermatite atópica.

O CBD regula positivamente a expressão de HMOX1 em queratinócitos, tanto in vitro quanto in vivo, induzindo a exportação nuclear e degradação de BACH1 de forma independente de NRF2. Além disso, induziu a proliferação de queratinócitos em camundongos, aumentando a espessura epidérmica e das citoqueratinas 16 e 17, sem elevar as citocinas pró-inflamatórias típicas (IL-1β, IL-6 e TNFα) (14).

O CBD também pode modular a resposta à coceira através de receptores ionotrópicos, como TRPV1-4, TRPA1 e TRPM8, que são importantes na comunicação entre queratinócitos, células imunes e nervos sensoriais. Inibidores de FAAH e MAGL, que aumentam os níveis de endocanabinoides, demonstram efeitos antipruriginosos. O CBD, como inibidor de FAAH e agonista de TRPV1, poderia desempenhar um papel na modulação da coceira (7). Assim, sugeriram o uso potencial do CBD como agente anti-alérgico na dermatite (25). Além disso, outro estudo registrou reduções no número de pápulas (−20%) e pústulas (−31%) em pacientes dermatológicos (41).

Portanto, o bloqueio farmacológico do TRPV1 surgiu como uma nova possibilidade terapêutica para DA. Antagonistas do TRPV3 também parecem promissores. O agonista CB2 S-777469 (sintético) mostrou suprimir significativamente o inchaço da orelha e lesões cutâneas em camundongos, sugerindo que pode atuar inibindo a inflamação bloqueando ações do 2-AG. Inibidores FAAH também aliviam a inflamação cutânea em camundongos. O inibidor de NAAA ARN077 suprimiu a formação de edema e arranhões na dermatite induzida por DNFB, aumentando o conteúdo de PEA nos tecidos e normalizando níveis de citocinas e IgE. A PEA ativa seletivamente o PPARα e atenua a inflamação em modelos murinos. PEA e N-acetiletanolamina mostraram-se eficazes na redução de prurido e lesões cutâneas em cães com DA e em um estudo clínico com humanos (52).

No estudo de Aryanneiad (4), o pré-tratamento com CBD exerceu efeitos anti-inflamatórios desejáveis que foram possivelmente mediados por receptores CB2. Scheau (46) ressalta que o CBD suprime a reação inflamatória da dermatite alérgica de contato in vitro, sem efeitos citotóxicos. Assim, o CBD reduziu a inflamação na DA induzida por ácido poliinosínico:policitidílico em HaCaT, inibindo a quimiocina da proteína quimiotática de monócitos-2 (MCP-2) e várias citocinas pró-inflamatórias, como ILs 6 e 8 e TNF-α. Da mesma forma, estudos sugerem que a ativação do receptor CB1 pode melhorar a função de barreira e reduzir a resposta inflamatória na dermatite atópica (36) (46).

Psoríase

A psoríase é uma doença imunomediada desencadeada por fatores genéticos e ambientais na qual a ativação de queratinócitos e células do sistema imunológico causam a hiperproliferação desses queratinócitos na pele (55). Devido a isso, citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-12, IL-13, IL-17 e IL-23 e TNF-α, são produzidas e liberadas em grande escala (3). O meio inflamatório é desenvolvido e sustentado com a contribuição de várias células, como células T auxiliares 1 e 17, queratinócitos, células dendríticas e demais células do sistema imunológico (46), resultando em complicações sistêmicas.

Aproximadamente 125 milhões de pessoas em todo o mundo têm essa condição cutânea. Pacientes com psoríase apresentam uma morbidade significativa e maior chance de adquirir artrite inflamatória, doenças cardiometabólicas e distúrbios de saúde mental (3). Há evidências de que a desregulação do SEC contribui para a patogênese da psoríase. Pacientes com psoríase exibem níveis elevados de endocanabinoides no plasma e alterações na expressão de receptores canabinoides e enzimas. (9)

Existem diferentes estágios de lesão, que vai de inicial à avançada. Na inicial, há acúmulo de células paraceratóticas contendo neutrófilos nos topos, espongiose epidérmica leve a moderada, dilatação capilar na derme papilar edemaciada e alguma infiltração inflamatória superficial perivascular. Já na psoríase em estágio avançado, podem ser encontradas características não específicas, portanto, há valor de diagnóstico apenas três: montes paraceratóticos contendo neutrófilos, a presença de microabscessos de Munro e/ou pústulas espongiformes de Kogoj (55).

Na psoríase, os canabinoides (CBs) mostraram-se eficazes em inibir a proliferação de queratinócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-17, IL-22 e TNF-α. Estudos in vitro e in vivo sugerem que CBs como THC, CBD, CBN e CBG podem inibir a proliferação celular e a inflamação através de diferentes mecanismos, incluindo a regulação negativa de queratinas e a modulação do receptor PPAR. Além disso, os CBs podem inibir a angiogênese, um processo importante na psoríase, tornando-os candidatos terapêuticos promissores (9).

Estudos clínicos preliminares indicam que formulações tópicas contendo CNBs podem melhorar os sintomas da psoríase, sugerindo um reequilíbrio das células T e a inibição da proliferação de queratinócitos. Ademais, regulando negativamente genes como NRIP1 e TRIB3, que estão associados à proliferação celular e inflamação (36) (48) (22).

Pesquisas sugerem uma interação entre os sistemas imunológico e nervoso na psoríase por meio de uma via anti-inflamatória colinérgica e do sistema endocanabinoide (48). No estudo de Scheau (46), evidenciou-se que os efeitos benéficos dos fitocanabinóides THC e CBD na psoríase são a conversão do perfil pró-inflamatório de T helper 1 (Th1) numa expressão anti-inflamatória Th2 e as propriedades antiproliferativas nos queratinócitos, que parecem ser mediados pelo PPARγ, independente dos CBs, demonstrados em culturas de HaCat.

Em outro estudo, o CBD diminuiu a atividade da metaloproteinase em queratinócitos irradiados com UVB de pacientes psoriáticos e normalizou a expressão de fatores angiogenéticos. Quando combinado com estímulos pró-inflamatórios como o LPS, o CBD muda o fenótipo das DCs para um estado supostamente mais tolerogênico, com

aumento da produção do anti-inflamatório IL-10 e a indução de sinalização associada a IL-4 e IL-13, o que facilitaria as respostas das células T do tipo Th2 em vez das respostas mais clássicas Th1 ou Th17 (42).

Acne

A acne vulgar é uma condição crônica e imunomediada que se desenvolve nos folículos pilossebáceos e envolve quatro processos interconectados: produção excessiva de sebo, eliminação anormal do epitélio folicular, colonização folicular pela bactéria *Cutibacterium acnes* e inflamação. Dependendo dos tipos de lesões, a acne pode ser classificada como leve, moderada ou grave e localizada na face e/ou no tronco (38). Além disso, ela pode ser inflamatória ou não. A acne inflamatória é caracterizada pela presença de pápulas, pústulas, nódulos, cistos e pigmentação da pele. Enquanto a não inflamatória exibe comedões pretos (abertos) e brancos (fechados) (53).

Esta patologia ocupa o oitavo lugar entre as doenças de pele no âmbito mundial, afetando cerca de 9% da população. Desses, 85% têm entre 12 a 24 anos de idade e, muitas vezes a condição persiste na fase adulta, principalmente em mulheres (21). Por ser uma patologia multifatorial, contribuintes como genética, variáveis ambientais, alimentação, estado mental, estado hormonal, tabagismo, entre outros, podem causar ou exacerbar a acne. (53)

As glândulas sebáceas são formadas por sebócitos (lipídios) indiferenciados, diferenciados e maduros. Elas estão em maior quantidade no couro cabeludo, face, parte superior do tórax e costas. Em suma, o sebo pode penetrar na derme, modulando a função dos queratinócitos e das células imunológicas, além disso, a proliferação e a produção de

sebo dos sebócitos são reguladas por diversas vias de sinalização celular, incluindo andrógenos, ligantes do receptor PPAR, ligantes do receptor X do fígado, retinóides e vitamina D. Alguns ácidos graxos presentes no sebo estimulam respostas antibacterianas, e lipídios como o ácido oleico e o esqualeno podem aumentar a atividade fagocítica dos macrófagos contra *C. acnes* (19).

Os pesquisadores postulam que o CBD pode normalizar quantitativa e qualitativamente a produção excessiva e anormal de lipídios nas glândulas sebáceas (25). Bem como, relatos promissores contribuíram para a pesquisa sobre o efeito anti-inflamatório do CBD em células humanas das glândulas sebáceas, demonstrando que o CBD previne o aumento na concentração de citocinas responsáveis pela inflamação e inibe o crescimento das células sebáceas tanto in vitro quanto in vivo (39).

Estudos in vitro sugerem que o CBD pode ser uma nova terapia para acne, atuando na produção de sebo, proliferação de sebócitos e inflamação. O CBD normaliza a lipogênese e controla a proliferação de sebócitos através da sinalização TRPV4, com efeitos antimicrobianos (7).

A aplicação tópica de CBD, utilizando veículos já empregados no tratamento da acne, mostra-se promissora. Devido à alta lipofilicidade do CBD, espera-se que ele penetre na pele preferencialmente via transfolicular e se acumule na glândula sebácea, uma acumulação já documentada para vários compostos lipofílicos aplicados topicamente, como hormônios esteróides e fotossensibilizadores, tornando as doses testadas relevantes para a tradução clínica (39).

O estudo de Lephart (31) investigou os efeitos combinados do CBD e Equol na pele humana, analisando 97 biomarcadores genéticos que abrangem nove funções

diferentes da pele, como regulação da acne, anti-envelhecimento, anti-inflamatório, antioxidante, hidratação da pele e cicatrização de feridas. Os resultados mostraram que tanto o CBD quanto o Equol isoladamente exibiram influências positivas em alguns biomarcadores anti-acne. Contudo, o efeito foi mais pronunciado quando ambos foram usados em conjunto, por atuar inibindo citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-1β.

Em estudo in vitro, utilizando sebócitos SZ95 e cultura de células humanas, o CBD mostrou efeitos sebostático e anti-inflamatório, diminuindo a proliferação dos sebócitos e a lipogênese. Ele inibiu agentes pró-acne, como ácido araquidônico, combinação de ácido linoleico e testosterona, e ANA, que induzem síntese excessiva de lipídios. O CBD suprimiu a proliferação dos sebócitos e a lipogênese pela ativação do receptor TRPV4. O efeito anti-inflamatório ocorreu por meio da redução da expressão do TNF-alfa induzida pela combinação de ácido linoleico e testosterona, assim como a expressão da IL-1beta (interleucina-1-beta) e IL-6, modulando os receptores TLR-2 (receptor do tipo Toll 2) e TLR-4, cuja ativação foi induzida pelos lipopolissacarídeos bacterianos (17).

Com base nesses estudos, visto que a atividade dos sebócitos é controlada através de uma série de vias celulares nas quais o canabidiol também atua, é possível concluir que há um potencial efeito anti-acne do CBD.

Eficácia tópica

A aplicação tópica do CBD evita a administração gastrointestinal e o metabolismo de primeira passagem, resultando em níveis plasmáticos mais estáveis (26). A aplicação tópica é preferida, também, por conta da lipofilicidade e a instabilidade dos CBs (36).

Cremes contendo CBs, embora vantajosos devido à sua natureza lipofílica, apresentam limitações, como a necessidade de um pH ligeiramente ácido para manter a estabilidade das substâncias ativas e a degradação do CBD em pH 6 e 7. A estabilidade também é afetada por luz e temperatura (22).

O CBD continua a ser extensivamente estudado através de ensaios clínicos de fase 1 em curso, olhando para dosagens apropriadas para diferentes condições, frequência de aplicações, melhor formulação para aplicação, ou seja, creme, pomada, pasta e assim por diante como veículo na distribuição dos componentes ativos (34).

Em 2019, foi depositada uma patente para o tratamento da psoríase com aplicação tópica de CBD e canabigerol (CBG), que mostrou eficácia dose-dependente nos sujeitos do ensaio, aparentemente através da inibição de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento angiogênicos, ao mesmo tempo que restaura o equilíbrio Th1/Th2 (46). Como também, a eficácia do CBD tópico foi relatada para prurido crônico e urêmico, cicatrizes pós-inflamatórias, epidermólise bolhosa, psoríase e dermatites (50).

Géis de canabinóides proporcionam penetração profunda na pele, resultando em efeitos sistêmicos, enquanto as nanoemulsões oferecem vantagens como menor toxicidade, diversas vias de administração e maior estabilidade e permeação dos canabinóides, melhorando a solubilidade de THCA e CBDA. Produtos de *Cannabis* para administração na pele devem considerar o objetivo da ação farmacológica, local de ação e sistemas de transporte avançados (22).

Palmieri (41) demonstrou que a pomada tópica foi significativamente eficaz por 3 meses consecutivos de aplicação, sem nenhum caso de piora. Em um modelo de rato monoartrítico, o CBD foi bem absorvido, com a concentração no plasma mostrando uma

relação linear com a dose aplicada (26). Estudos de difusão in vitro utilizando tecido humano demonstraram o potencial de permeação do CBD que também foi bem sucedido (7).

Um exame histológico qualitativo sinalizou que a aplicação do creme pode resultar num aumento na remodelação da MEC após a radiação UV. Isto também foi evidenciado clinicamente por uma redução da área e do volume das rugas dos pés de galinha, bem como uma redução do volume das rugas nas linhas finas (16). Adicionalmente, outra pesquisa concluiu que o THC e o CBD estimularam a capacidade dos fibroblastos de fechar feridas danificadas, enquanto o THC induziu uma cicatrização melhor do que os reguladores comuns de sinalização de nutrientes e o CBD proporcionou poucos efeitos benéficos nos fibroblastos dérmicos (24).

Stinchcomb (51) relatou que concentrações de etanol de 30 a 33% aumentaram significativamente o fluxo transdérmico de Delta-8-THC e CBD e que as permeabilidades do CBD e do canabinol (CBN) foram 10 vezes maiores que as do Delta-8-THC. Em outro estudo in vivo, os resultados indicaram que os etossomas permitem a permeação cutânea do CBD e a sua acumulação num depósito em níveis que demonstram o potencial do CBD transdérmico para ser utilizado como tratamento anti-inflamatório (32).

Em outro estudo, a aplicação transdérmica de CBD diminuiu os biomarcadores pró-inflamatórios associados à monoartrite nos tecidos neuronais e reduziu a expressão de TNFα nos gânglios da raiz dorsal para níveis basais, demonstrando o potencial terapêutico do CBD para o alívio de dor e inflamação artrítica (26). Relatos de pacientes com epidermólise bolhosa indicam que o uso tópico de CBD pode acelerar a cicatrização de feridas. Tratamento tópico com agonista CB1R pode ser uma opção terapêutica potencial

para doenças inflamatórias agudas e crônicas da pele, incluindo dermatite atópica, dermatite de contato e psoríase (34).

Num estudo de formulações de gel e creme preparadas com CBD e aplicadas em membranas artificiais, sustentou que o CBD é um canabinoide permeável à pele e que a permeabilidade e a estabilidade das suas formulações podem ser influenciadas pela base a qual é incorporado, bem como por fatores como a escolha do surfactante e o pH ideal (29). Numa outra revisão, concentrações plasmáticas de CBD livre mostraram interação de alta afinidade com alvos de CBD, como canais TRPA1 e TRPM8 expressos em patologias cutâneas. Ainda, propôs um paralelo entre admistração de CBD tópico e transdérmico (47).

Conclusão

Apesar das limitações legais, o número de estudos científicos está crescendo e evidenciando os benefícios dos fitocanabinoides na dermatologia. Com mais provas da sua eficácia se tornando disponíveis, é possível que o uso do CBD para o tratamento de doenças cutâneas inflamatórias se torne uma prática convencional no futuro. Ademais, pacientes estão buscando alternativas com menos efeitos adversos. Em relação à padronização de dosagem, as diversas metodologias e formulações dificultaram uma conclusão. Apesar disso, o uso tópico de formulações contendo CBD demonstraram eficácia e segurança, reduzindo a inflamação cutânea nas patologias investigadas. Portanto, está claro o grande potencial terapêutico do canabidiol sendo uma abordagem de baixo risco. Entretanto, mais estudos são necessários para uma análise mais assertiva quanto à indicação e posologia a serem prescritas.

Referências

1. Almeida, N. G. S.; Veronese, D. Z. V. A problemática do acesso legal à Cannabis para o uso terapêutico. **Artigo científico (Graduação em Direito) – Centro Universitário Nobre de Feira de Santana – UNIFAN**, Salvador, BA. 2022.
2. **ANVISA.** Resolução N°327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Brasília - DF. e.239, s.1, p.194.
3. Armstrong, A.W. Read, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA.** 2020. ed. 323, v. 19, pag. 1945-1960.
4. Aryannejad A, Eslami F, Shayan M, Noroozi N, Hedayatyanfard K, Tavangar SM, Jafari RM, Dehpour AR. Cannabidiol Improves Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats: Involvement of Cannabinoid Type-2 Receptors. **J Reconstr Microsurg.** 2023. ed. 39. v. 1.
5. Baesso, D. C. Cannabis: Geografia econômica e política. 2013. **Trabalho de conclusão de curso (Geografia) – Instituto de Ciências Humanas**, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.
6. Barankin, B.; Dekoven, J. Psychosocial effect of common skin diseases. **Can Fam Physician**, Toronto, Canada, v.48, p.712-716, abr. 2002.
7. Baswan, S.M. Klosner, A.E. Glynn, K. Rajgopal, A. Malik, K. Yim, S. Stern, N. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders.

Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology. 2020. ed. 8, v. 13, pag. 927-942.

8. Bilbao, A.; Spanagel, R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. **BMC Med.** v.20. ago. 2022.

9. Biró, T. Tóth, B.I. Haskó, G. Paus, R. Pacher, P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. **Trends Pharmacol Sci.** 2009. ed. 30, v. 8, pag. 411-20.

10. Booth, J. K.; Bohlmann, J. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. **Plant Science**, Vancouver – Canada, v.284, p.67-72, jul., 2019.

11. Bopape, K. Cannabidiol: extraction and purification using flow Chemistry. **Tese de Mestrado** – Nelson Mandela University. abr. 2022.

12. Britch, S. C.; Babalonis, S.; Walsh, S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology (Berl),** v.238, e.1, p.9-28, jan. 2020.

13. Burstein, S. Canabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry.** fev. 2015.

14. Casares, L. García, V. Garrido-Rodríguez, M. Millán, E. Collado, J.A. García-Martín, A. Peñarando, J. Calzado, M.A. de la Vega, L. Muñoz, E. Cannabidiol induces antioxidant pathways in keratinocytes by targeting BACH1. **Redox Biol**. 2020.

15. Chandra, S., Lata, H.; Elsohly, M. A. Propagation of cannabis for clinical research: an approach towards a modern herbal medicinal products development. **Frontiers**, Oxford - Estados Unidos, v.11, jun. 2020.

16. Cohen, G. Jakus, J. Portillo, M. et al. In vitro, ex vivo, and clinical evaluation of anti-aging gel containing EPA and CBD**. J Cosmet Dermatol.** 2023. v. 22 pag. 3047-3057.

17. Crippa, J. A. S. Souza, J. D. R. Guimarães, F. S. Zuardi, A. W. Canabidiol na medicina: da pesquisa à prática clínica. **Manole**. 2023. ed. 1.

18. Crocq, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in **Clinical Neuroscience**, v.22, e.3, p. 223-228, set. 2020.

19. Del Rosso, J. Q. and Kircik, L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. **Journal of Dermatological Treatment**. 2023. ed. *35*. V. 1.

20. DelRio, C. Millán, E. Garcia, V. Appendino, G. DeMesa, J. Muñoz, E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. **Biochemical Pharmacology.** 2018. V. 157, pag. 122-133.

21. Eichenfield, D. Z. Sprague, J. Eichenfield, L. F. Management of Acne Vulgaris: A Review. **JAMA**. 2021. ed. 326, v. 20, pag. 2055–2067.

22. Filipiuc, S.I.; Neagu, A.N.; Uritu, C.M.; Tamba, B.I.; Filipiuc, L.E.; Tudorancea, I.M.; Boca, A.N.; Hâncu, M.F.; Porumb, V.; Bild, W. The Skin and Natural Cannabinoids–Topical and Transdermal Applications. **Pharmaceuticals**. 2023. ed. 16, v. 7, pag. 1049.

23. Fordjour, E., Manful, C. F., Sey, A. A., Javed, R., Pham, T. H., Thomas, R., CHEEMA, M. Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials. **Frontier Pharmacology,** NL, Canada, v.14. jun. 2023.

24. Gerasymchuk, M. Robinson, G.I. Groves, A. Haselhorst, L. Nandakumar, S. Stahl, C. Kovalchuk, O. Kovalchuk, I. Phytocannabinoids Stimulate Rejuvenation and Prevent Cellular Senescence in Human Dermal Fibroblasts. **Cells.** 2022. ed. 11, v. 23, pag. 3939.

25. Grymel, M. Grabiec, P. Nurkowska, K. Cannabidiol – characteristic and application in cosmetology and dermatology. **Aesth Cosmetol Med.** 2021. ed. 10, v. 6, pag. 299-303.

26. Hammell, D.C. Zhang, L.P. Ma, F. Abshire, S.M. McIlwrath, S.L. Stinchcomb, A.L. Westlund, K.N. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **Eur J Pain.** 2016. ed. 20, v. 6, pag. 936-48.

27. Hillig, K. W. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). **Genetic Resources and Crop Evolution,** v.52, p.161-180, mar, 2005.

28. Jacobo, S. A.; Pacheco, A. D.; Alatorre, B. E.; Herrera, G.; FAJARDO, J. A. G. Cannabis Extraction Technologies: Impact of Research and Value Addition in Latin America. **Molecules.** v.28, e.7, abr. 2023.

29. Kirk RD, Akanji T, Li H, Shen J, Allababidi S, Seeram NP, Bertin MJ, Ma H. Evaluations of Skin Permeability of Cannabidiol and Its Topical Formulations by Skin Membrane-Based Parallel Artificial Membrane Permeability Assay and

Franz Cell Diffusion Assay. **Med Cannabis Cannabinoids.** 2022. ed. 5, v. 1, pag. 129-137.

30. LaPierre, E.; Monthony, A. S.; Torkamaneh, D. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. **Genome**, QC, Canada, v.66 ed.8. p. 202-211. jun. 2023.

31. Lephart. E.D. Cannabidiol (CBD) with 4'7-isoflavandiol (Equol) efficacy is greater than CBD or Equal treatmente alone via human skin gene expression analysis. **Front. Biosci. (Landmark Ed).** 2023. ed. 28, v. 7, pag. 154.

32. Lodzki, M. Godin, B. Rakou, L. Mechoulam, R. Gallily, R. Touitou, E. Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. **J Control Release.** 2003. ed. 93, v. 3, pag. 377-87.

33. Maghfour, J. Rundle, C. W. Rietcheck, H. R. et al. Assessing the effects of topical cannabidiol in patients with atopic dermatites. **Dermatology Online Journal.** 2021. Ed. 27. v. 2.

34. Makhackhe, L. Topical cannabidiol (CBD) in skin pathology – A comprehensive review and prospects for new therapeutic opportunities. **S Afr Fam Pract.** 2022. v. 1.

35. Martinez, A. S.; Lanaridi, O.; Stagel, K.; Halbwirth, H.; Schnurch, M; Bicascroder, K. Extraction techniques for bioactive compounds of Cannabis. Nat. Prod. Rep., Viena – Austria, v.40, e.3., p.676-717, out. 2023.

36. Martins, A. M. Gomes, A.L. Vilas Boas, I. Marto, J. Ribeiro, H.M. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. **Pharmaceuticals (Basel).** 2022. ed. 15, v. 7, pag. 849.

37. McPartland, J. M. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus and Species. **Cannabis and Cannabinoid Research.** 2018. ed. 3, v. 1, pag. 203-212.

38. Ogé, L. K. Broussard, A. Marshall, M.D. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**. 2019. ed. 100, v. 8, pag. 475-484.

39. Oláh, A. Tóth, B.I. Borbíró, I. Sugawara, K. Szöllõsi, A.G. Czifra, G. Pál, B. Ambrus, L. Kloepper, J. Camera, E. Ludovici, M. Picardo, M. Voets, T. Zouboulis, C.C. Paus, R. Bíró, T. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. **J Clin Invest.** 2014. ed. 124, v. 9, pag. 3713-24.

40. Paiva, L. G. M. Panorama Internacional das Políticas sobre Drogas. Boletim de Análise Político-Institucional, n.18, dez. 2018. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea).

41. Palmieri, B. Laurino, C. Vadalà, M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. **Clin Ter.** 2019. 170 (2):e93-99.

42. Pénzes, Z. Alimohammadi, S. Horváth, D. Oláh, A. Tóth, B.I. Bácsi, A. Szöllősi, A. G. The dual role of cannabidiol on monocyte-derived dendritic cell differentiation and maturation. **Front Immunol**. 2023. ed. 22, v. 14.

43. Reynolds, J. R. Dr. J. Russel Reynolds on the cannabis indica. The Lancet. P. 637-638, mar. 1890.

44. Rio, C., Millán, E., García, V., Appendino, G., Demesa, J., Muñoz, E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. **Biochemical Pharmacology,** Espanha, v.157, p.122-133, nov. 2018.

45. Sangiovanni, E. Fumagalli, M. Pacchetti, B. Piazza, S. Magnavacca, A. Khalilpour, S. Melzi, G. Martinelli, G. Dell'Agli, M. Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. **Phytother Res.** 2019. ed. 33, v. 8, pag. 2083-2093.

46. Scheau, C.; Badarau, I.A; Mihai, L.G.; Scheau, A.E.; Costache, D.O; Constantino, C.; Calina, D.; Caruntu, C.; Costache, R.S; Caruntu, A. Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. **Moléculas.** 2020. *25*, 652.

47. Scholfield. C. N. Waranuch, N. Kongkaew, C. Systematic Review on Transdermal/Topical Cannabidiol Trials: A Reconsidered Way Forward. **Cannabis and Cannabinoid Research.** 2023. v. 8.

48. Sheriff, T. Lin, M.J. Dublin, D. Khorasani, H. The potential role of cannabinoids in dermatology. **J Dermatolog Treat**. 2020. Ed. 31, v. 8, pag. 839-845.

49. Siracusa, L; RUBERTO, G; CRISTINO, L. Recent Research on Cannabis sativa L.: Phytochemistry, New Matrices, Cultivation Techniques, and Recent Updates on Its Brain-Related Effects (2018–2023). **Molecules,** Itália, v. 28, e.8, 2023.

50. Sivesind, T.E. Maghfour, J. Rietcheck, H. Kamel, K. Malik, A.S. Dellavalle, R.P. Cannabinoids for the Treatment of Dermatologic Conditions. **JID Innov.** 2022. ed. 2, v. 2.

51. Stinchcomb, A.L. Valiveti, S. Hammell, D.C. Ramsey, D.R. Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. **J Pharm Pharmacol.** 2004. ed. 56, v. 3, pag. 291-7.

52. Tóth. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the "C(ut)annabinoid" System. **Molecules.** 2019. ed. 24, v. 5, pag. 918.

53. Vasam, M. Korutla, S. Bohara, R. A. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. **Biochem Biophys Rep**. 2023.

54. Wang, L.L. Zhao, R. Li, JY, Li, S.S. Liu, M. Wang, M. Zhang, M.Z. Dong, W.W. Jiang, S.K. Zhang, M. Tian, Z.L, Liu, C.S. Guan, D.W. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. **Eur J Pharmacol.** 2016. ed. 5, v. 786, pag. 128-136.

55. Yamanaka, K. Yamamoto, O. Honda, T. Pathophysiology of Psoriasis: A review. **The Journal of Dermatology.** 2021. v. 48. pag. 719-921.

56. Yoo, E. H. Lee, J.H. Cannabinoids and Their Receptors in Skin Diseases. **Int J Mol Sci**. 2023. ed. 24. v. 22.

ANEXOS

Anexo 1: Diretrizes para autores da Revista Infarma

Os manuscritos devem ser digitados em editor de texto MS Word (ou Editor equivalente), em uma coluna, usando fonte Times New Roman 12, no formato A4 (210x297mm), mantendo margens laterais de 3 cm e espaço duplo em todo o texto. Todas as páginas devem ser numeradas. O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem**:** Título, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências. Figuras, quadros e tabelas podem ser inseridos no final do documento ou embebidos no texto. Preparação de Artigo de Revisão e notas técnicas**:** Essas contribuições seguem estilo livre segundo os critérios dos autores, exceto quanto à formatação das referências e citações. O artigo de revisão deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante com base em artigos publicados e em resultados do autor. Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol. Referências bibliográficas**:** Devem ser citadas apenas aquelas essenciais ao conteúdo do artigo. Devem ser alocadas em ordem de citação, de acordo com o estilo Vancouver (numérico, entre parênteses).



UNIVATES

R. Avelino Talini, 171 | Bairro Universitário | Lajeado | RS | Brasil
CEP 95914.014 | Cx. Postal 155 | Fone: (51) 3714.7000
www.univates.br | 0800 7 07 08 09