

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* E DO  
POTENCIAL TERAPÊUTICO DO  
FITOCANABINOIDE CANABIGEROL**

**HELOISE NOVACOVSKI PERES**

Foz do Iguaçu  
2025

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* E DO  
POTENCIAL TERAPÊUTICO DO  
FITOCANABINOIDE CANABIGEROL**

**HELOISE NOVACOVSKI PERES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof. Dra. Micheline Freire Donato.  
Coorientadora: Msc. Débora Nascimento de Aquino.

Foz do Iguaçu  
2025

HELOISE NOVACOVSKI PERES

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *IN SILICO* E DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO  
FITOCANABINOIDE CANABIGEROL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof. Dra. Micheline Freire Donato  
UNILA

---

Coorientadora: MSc. Débora Nascimento de Aquino  
UFPB

---

Prof. Dr. Cristian Antonio Rojas  
UNILA

---

Prof. Dr. Francisney Pinto Nascimento  
UNILA

---

Dra. Máira Assunção Bicca  
UNILA

Foz do Iguaçu, 18 de junho de 2025.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Ana Carla e Cleber, por terem me dado asas para voar pelo mundo e ainda assim, serem meu porto seguro quando eu preciso voltar.

À minha irmã Caroline, por ser minha companheirinha e ter me ensinado tantas coisas ao me dar o título de irmã mais velha.

Aos meus avós Lídia e Euclínir, que sempre me incentivaram a alcançar tudo que eu quisesse, mesmo que o caminho fosse difícil.

Ao meu tio Cleto, à minha tia Thais e à minha prima Clara, por terem sido minha casa durante a graduação e por me darem apoio sempre que precisei.

À minha melhor amiga Laura, que sempre esteve ao meu lado com palavras de incentivo.

À minha amiga e colega de curso Dayana, por ter me ajudado em momentos difíceis e celebrado comigo os momentos especiais.

Ao meu parceiro Ícaro, por todo o apoio e força quando eu mais precisei nos momentos decisivos do final da graduação e por todos os bons momentos que me deram ânimo para continuar.

À Catherine e Maíra pelas aulas de cálculo e por serem minha casa em Curitiba.

À minha orientadora Micheline, pela orientação e pelos conselhos, que me inspira e me ajudou a não desistir.

À minha coorientadora Débora por compartilhar seus conhecimentos e pelo auxílio na realização deste trabalho.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Cristian, Prof. Dr. Francisney e Prof<sup>a</sup>. Dra. Maíra, por compartilharem seu tempo e dedicação na contribuição desse trabalho.

E agradeço a mim mesma, por ter confiado em mim e me esforçado para concluir esta etapa.

À UNILA pelo ensino e pesquisa gratuitos e de qualidade.

*“A educação é o poder das mulheres”  
Malala Yousafzai*

## RESUMO

Os métodos *in silico* ajudam a identificar riscos potenciais de compostos em estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos, podendo reduzir a necessidade de testes em animais, além de identificar potenciais alvos farmacológicos, perfil farmacocinético e toxicológico de substâncias. Por outro lado, a busca pela terapia canabinoide avança no Brasil para diferentes distúrbios neurológicos, metabólicos e neuropsiquiátricos, colocando os derivados da planta *Cannabis sativa* L. como uma fonte promissora para novos medicamentos fitoterápicos. Frente a essa realidade medicinal, o estudo farmacológico e toxicológico dos metabólitos ativos da planta, tais como o canabigerol (CBG), um canabinoide precursor de outros fitocanabinoides, é de suma importância. O estudo tem como objetivo realizar um levantamento toxicológico e farmacológico através da predição utilizando ferramentas *in silico*, avaliando o perfil toxicológico e farmacológico do fitocanabinoide canabigerol. Foram utilizadas três plataformas de predição, sendo elas, AdmetSAR, Pro Tox III e PASSonline. O estudo demonstrou que o CBG apresenta boa absorção intestinal, permeabilidade celular (Caco-2), e baixa toxicidade geral, além de não ser mutagênico nem carcinogênico, segundo as predições. A molécula mostrou potencial de atuação mitocondrial, efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes, além de interações importantes com receptores e enzimas que podem ser exploradas em contextos terapêuticos diversos. Foram observadas diversas concordâncias e discrepâncias entre os resultados das ferramentas em comparação com dados da literatura, bem como a ausência de trabalhos que corroborassem as predições. O canabigerol é um canabinoide menor menos estudado que o THC e o CBD, por exemplo, e isso demonstra que são necessários crescentes estudos acerca de sua toxicidade e seu potencial farmacológico, para que os resultados auxiliem o fornecimento de dados relevantes para contribuir com futuros estudos clínicos sobre o uso medicinal do CBG e sua aplicação em formulações para fármacos.

**Palavras-chave:** canabigerol (CBG); ADMETsar; Pro Tox III; PASSonline; predição farmacológica; predição toxicológica.

## ABSTRACT

*In silico* methods help identify potential risks of compounds in the early stages of drug development, which can reduce the need for animal testing, in addition to identifying potential pharmacological targets, pharmacokinetic and toxicological profiles of substances. On the other hand, the search for cannabinoid therapy is advancing in Brazil for different neurological, metabolic and neuropsychiatric disorders, placing derivatives of the *Cannabis sativa* L. plant as a promising source for new phytotherapeutic drugs. Given this medicinal reality, the pharmacological and toxicological study of the plant's active metabolites, such as cannabigerol (CBG), a cannabinoid precursor of other phytocannabinoids, is of utmost importance. The study aims to carry out a toxicological and pharmacological survey through prediction using *in silico* tools, evaluating the toxicological and pharmacological profile of the phytocannabinoid cannabigerol. Three prediction platforms were used, namely AdmetSAR, Pro Tox III and PASSonline. The study demonstrated that CBG has good intestinal absorption, cellular permeability (Caco-2), and low general toxicity, in addition to being neither mutagenic nor carcinogenic, according to the predictions. The molecule showed potential for mitochondrial action, neuroprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects, in addition to important interactions with receptors and enzymes that can be explored in different therapeutic contexts. Several agreements and discrepancies were observed between the results of the tools compared to data in the literature, as well as the absence of studies that corroborated the predictions. Cannabigerol is a less trained cannabinoid than THC and CBD, for example, and this demonstrates that increasing studies are needed on its toxicity and pharmacological potential, so that the results help or provide relevant data to contribute to future clinical studies on the medicinal use of CBG and its application in drug formulations.

**Keywords:** cannabigerol (CBG); ADMETsar; Pro Tox III; PASSonline; pharmacology prediction; toxicology prediction.

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - PROPRIEDADES DE CLASSIFICAÇÃO ADME, CALCULADAS NO SOFTWARE ADMETSAR, PARA A SUBSTÂNCIA $C_{21}H_{32}O_2$ .....	19
<b>TABELA 2</b> - PROPRIEDADES DE CLASSIFICAÇÃO DE TOXICIDADE, CALCULADAS NO SOFTWARE ADMETSAR, PARA A SUBSTÂNCIA $C_{21}H_{32}O_2$ .....	20
<b>TABELA 3</b> - PROPRIEDADES DE CLASSIFICAÇÃO PRO TOX III RELACIONADAS À TOXICIDADE, CALCULADAS PARA A SUBSTÂNCIA $C_{21}H_{32}O_2$ .....	21
<b>TABELA 4</b> - PROPRIEDADES DE CLASSIFICAÇÃO PRO TOX III RELACIONADAS ÀS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS, CALCULADAS PARA A SUBSTÂNCIA $C_{21}H_{32}O_2$ .....	23
<b>TABELA 5</b> - ATIVIDADE FARMACOLÓGICA E VIAS MOLECULARES DA MOLÉCULA $C_{21}H_{32}O_2$ DA PLATAFORMA PASSONLINE.....	25

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE .....	10
1.2 <i>CANNABIS SATIVA</i> E OS FITOCANABINOIDES .....	10
1.2.1 Canabigerol .....	12
1.3 IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS TOXICOLÓGICOS <i>IN SILICO</i> .....	13
1.4 PRODUTOS DE <i>CANNABIS</i> E LEGISLAÇÃO .....	14
1.5 IMPORTÂNCIA DOS ENSAIOS TOXICOLÓGICOS PARA O REGISTRO DOS PRODUTOS DE <i>CANNABIS</i> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 GERAL .....	16
2.2 ESPECÍFICOS.....	16
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	17
3.1 PREDIÇÃO ADMET UTILIZANDO ADMETSAR .....	17
3.2 PREDIÇÃO DA TOXICIDADE UTILIZANDO A FERRAMENTA PROTOX III .....	17
3.3 PREDIÇÃO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA E VIAS MOLECULARES PELA FERRAMENTA PASSONLINE .....	18
<b>4 RESULTADOS</b> .....	19
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	28
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	37
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	38

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema molecular/biológico que está envolvido em diversos processos fisiológicos, como ansiedade, comportamento emocional, apetite, funções nervosas, depressão, neuroproteção, homeostase, sensação de dor, entre outros. O SEC possui, além de ligantes e enzimas, receptores que interagem com os fitocanabinoides, sendo o CB1 e o CB2 os principais deles (LOWE et al., 2021).

O SEC pode ser regulado pelos fitocanabinoides, podendo ser os de origem vegetal (fitocanabinoides), os sintéticos ou os que são produzidos pelo próprio organismo (endocanabinoides). Os lipídios anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são os endocanabinoides, substâncias endógenas produzidas pelo organismo que podem ativar diferentes receptores e suas vias biossintéticas e catabólicas, que são comumente divididas com outros mediadores. Já as enzimas que compõem o sistema endocanabinoide são aquelas envolvidas na biossíntese e inativação de endocanabinoides, como a fosfolipase d-like hidrolase específica para N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) (NAPE-PLD), a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), a diacilglicerol lipase  $\alpha$  (DAGL $\alpha$ ) e a DAGL $\beta$  e a monoacilglicerol lipase (MAGL) (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

A sinalização endocanabinoide está envolvida em diversos distúrbios neurológicos, pois participa da regulação da homeostase de células, tecidos, órgãos e organismos, no desenvolvimento cerebral, na liberação de neurotransmissores e citocinas da microglia e da plasticidade sináptica. Intensificadores ou inibidores dessa sinalização podem ter efeitos terapêuticos em algumas dessas doenças em modelos pré-clínicos (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

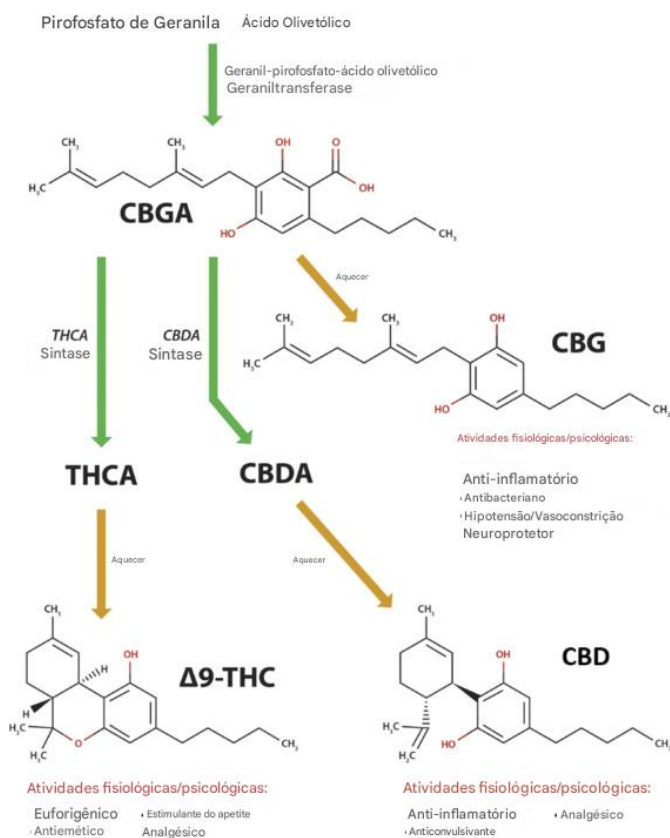
## 1.2 CANNABIS SATIVA E OS FITOCANABINOIDES

A *Cannabis sativa* é uma planta vastamente cultivada que pertence à família Cannabaceae. Possui fins terapêuticos e recreativos, além de ser empregada como matéria prima têxtil desde a antiguidade. De suas propriedades farmacológicas pode-se destacar sua ação anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, antinociceptiva,

antidepressiva, antimicrobiana, neuroprotetora, analgésica, anticonvulsivante e antipirética. Muitos desses efeitos são resultado da ação dos fitocanabinoides (KUMAR et al., 2021).

Os fitocanabinoides são moléculas do metabolismo secundário dessa planta e são responsáveis por muitos dos efeitos terapêuticos já observados (KUMAR et al., 2021). Já foram identificados mais de 545 constituintes metabólicos na *Cannabis*, entre terpenos, flavonoides, alcaloides, ligninas, esteroides e fitocanabinoides, com estes compreendendo pouco mais de um quarto do total de metabólitos secundários. Foram isolados e identificados 144 fitocanabinoides, que estão classificados de acordo com suas estruturas químicas. Desses metabólitos, os principais encontrados nas plantas de *Cannabis* são o tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN), sendo os dois primeiros os mais estudados (BERMAN et al., 2018). Em níveis mais baixos outro fitocanabinoide presente é o canabigerol (CBG), que é de suma importância pois é o precursor direto do CBD e do THC (PEREZ et al., 2022) sendo que sua forma ácida, o ácido canabigerólico (CBGA), é a primeira molécula formada na via biossintética (NAVARRO et al., 2018).

Figura 1. Via biossintética dos fitocanabinoides primários



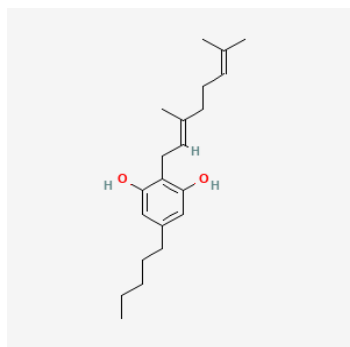
Fonte: Nachnani et al., 2021.

### 1.2.1 Canabigerol

O CBG é um canabinoide não psicoativo encontrado na planta de *Cannabis* (LI et al., 2024), é uma molécula monocíclica e possui fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>, de acordo com o PubChem (NCBI, 2025). Referente à sua farmacodinâmica, o canabigerol tem interação com diversos receptores. Com o CB1 e CB2, receptores do sistema endocanabinoide, ele age como agonista fraco e parcial, respectivamente. Para os receptores de potencial transitório vaniloide tipos 1, 2, 3 e 4 (TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPV4), ele é agonista, mas para o canal catiônico de potencial transitório (TRPM8), antagonista. Em relação aos receptores alfa-2 adrenérgicos e PPAR $\gamma$  o composto é um potente agonista, e para o receptor de serotonina 1A (5-HT1A), é antagonista (LI et al., 2024).

Isolado em 1964 por Gaoni e Mechoulam, possui diversas propriedades, como antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais, sendo estes dois evidenciados em estudos não-clínicos em modelos roedores. Decorrente da vasta série de potenciais benefícios à saúde, o canabigerol tem chamado a atenção nos últimos anos. Esses benefícios incluem neuroproteção, controle da dor, da síndrome metabólica e tratamento do câncer (LI et al., 2024). Estudos clínicos com o CBG indicaram efeitos ansiolíticos e de redução de estresse (CUTTLE et al., 2024), bem como ação analgésica (PETERS et al., 2023). Em investigação de McAllister e colegas (2007), o canabigerol demonstrou potencial antiproliferativo contra células de câncer de mama, reduzindo seu crescimento. Como mencionado anteriormente, sua forma ácida (CBGA) é a molécula precursora direta de fitocanabinoides primários como o THC, o CBD e o canabicromeno (CBC). Ele interage com o grupo TRP de receptores, tem um efeito agonístico relativamente fraco nos receptores CB1 e CB2 e um efeito antagônico no TRPV8 (ZAGOZEN; CERENAK; KREFT, 2021).

**Figura 1** - Composição química do fitocanabinoide CBG.



Fonte: PubChem.

Tanto o CBG quanto os seus precursores e metabólitos são lipofílicos, o que facilita a penetração nas membranas biológicas e sugere a possibilidade de atividade biológica através de interações com o sistema endocanabinoide, incluindo receptores acoplados à proteína G. Como resultado dessas correlações o CBG e sua forma ácida, o CBGA, assim como seus derivados sintéticos, exibem efeitos neuromoduladores, mostrando que ele é um potencial promissor em ações terapêuticas. Os efeitos biológicos evidenciados indicam o canabigerol e seus derivados como compostos naturais muito vantajosos, mostrando a demanda de crescentes testes que possam determinar sua utilidade terapêutica (JASTRZĄB; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2022).

### 1.3 IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS TOXICOLÓGICOS *IN SILICO*

Os métodos *in silico* ajudam a identificar riscos potenciais de compostos em estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos, podendo reduzir a necessidade de testes em animais, e então, contribuindo com os Princípios de Russell-Burch, conhecido como Princípio dos 3 R's (HEMMERICH e ECKER, 2020). Essa política refere-se a estudos com modelos animais e preconiza que haja redução, substituição e refinamento dos processos, sempre que possível, para que não se utilizem animais sem necessidade e que, quando usados, tenham o mínimo de desconforto possível (DÍAZ et al., 2021). Abordagens *in silico* se enquadram, não exclusivamente, no R de substituição (*replacement*, em inglês), visto que ao invés de serem realizadas novas avaliações toxicológicas *in vivo* ou *ex vivo*, ferramentas computacionais são empregadas, estas que utilizam bases de dados online e compilam informações acerca das substâncias recolhendo resultados de estudos *in vivo* ou *in vitro* já realizados. Além disso, os estudos *in silico* podem executar predições de alvos moleculares de determinada droga ou substância, seus ligantes e suas ligações com outras moléculas. Eles também podem fazer triagem virtual, predição de propriedades físico-químicas e farmacológicas, modelagens estruturais, análises de dados químicos e biológicos e identificação de efeitos colaterais (ROGNAN, 2017).

É importante ressaltar que as análises *in silico* auxiliam tanto os ensaios *in vivo* quanto os *in vitro*, e os três se auxiliam entre si, quando se trata de Drug Discovery. As avaliações *in silico* dão a predição do potencial da molécula e são essenciais para o desenvolvimento da hipótese prévia a esses ensaios. Por sua vez, os testes *in vivo* e *in vitro* contribuem com o *in silico*, gerando dados para o desenvolvimento do

modelo. (PENG et al., 2015).

Os métodos computacionais complementam as abordagens experimentais tradicionais, pois facilitam a identificação de novos alvos terapêuticos e permitem a previsão de propriedades farmacocinéticas e de toxicidade. Eles permitem a análise e modelagem de grandes volumes de dados biológicos e químicos, além de que as técnicas empregadas podem ser utilizadas para compreender interações entre proteínas e ligantes e para explorar ambientes sistêmicos complexos, como as redes de interações moleculares associadas a doenças (KORTAGERE; LILL; KERRIGAN, 2012).

Para o Drug Discovery esses métodos além das vantagens possuem limitações. Pode-se mencionar o fato das ferramentas não predizerem a ação da molécula em sinergia com outros componentes, já que geralmente se concentram na interação de uma molécula com um alvo específico e podem não capturar os efeitos combinados que ocorrem em ambientes biológicos reais (SACAN; EKINS; KORTAGERE, 2012).

Ademais, a farmacocinética tampouco é elucidada pelos métodos *in silico*, ou seja, nem sempre captura-se a complexidade biológica e as interações dinâmicas no organismo, o que limita sua precisão. A limitação em prever fenômenos complexos também é relevante, como os efeitos adversos que envolvem múltiplas vias e fatores biológicos (SACAN; EKINS; KORTAGERE, 2012).

#### 1.4 PRODUTOS DE *CANNABIS* E LEGISLAÇÃO

No Brasil a obtenção de produtos derivados de *Cannabis* com fins terapêuticos é mediado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através de Resoluções da Diretoria Colegiada, uma de 2019 e outra de 2022. A RDC 327/2019, segundo publicação no Diário Oficial da União, “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” (Ministério da Saúde, 2019). Diferente da RDC 660/2022, que “define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde” (Ministério da Saúde, 2022).

O estabelecimento de exigências mínimas de qualidade de medicamentos e insumos farmacêuticos é regido pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019), que em

novembro de 2024 teve sua 7ª edição aprovada por meio da RDC 940/2024, na qual a inflorescência da planta *Cannabis* foi adicionada (Ministério da Saúde, 2024), reconhecendo-a como uma planta medicinal que deverá seguir determinados padrões de qualidade, assim como qualquer outro medicamento.

## 1.5 IMPORTÂNCIA DOS ENSAIOS TOXICOLÓGICOS PARA O REGISTRO DOS PRODUTOS DE CANNABIS

A aprovação de medicamentos no Brasil é mediada pela Anvisa. Esses produtos precisam ter sua qualidade, eficácia e segurança comprovadas através de padrões regulatórios para que possam ser disponibilizados à população. Avaliações toxicológicas podem compreender a fase não clínica do processo de aprovação, em que se determina a segurança e a dose segura para o início de testes em humanos, a fase clínica, sendo esta a última fase antes do registro (ANVISA, 2022).

As avaliações toxicológicas não-clínicas *in vivo* possuem papel fundamental para o registro de um produto fitoterápico ou não, pois auxiliam na prevenção de riscos, trazem segurança ao paciente e podem evitar problemas de saúde pública. Essas avaliações possuem aspectos normativos para sua realização, com diretrizes internacionais que têm o fim de padronizar os testes com boas práticas de laboratório, além de serem relevantes para a determinação das doses a serem definidas em estudos subagudos e crônicos (SILVA et al., 2021). A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) possui inúmeras recomendações internacionais feitas para o Teste de Produtos Químicos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Este estudo tem como objetivo realizar um levantamento toxicológico e farmacológico do fitofármaco canabigerol (CBG), derivado da planta *Cannabis sativa* L., por predição computacional *in silico*.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento de dados *in silico* do Canabigerol pela plataforma AdmetSAR;
- Realizar levantamento de dados *in silico* do Canabigerol pela plataforma Pro Tox III;
- Realizar levantamento de dados *in silico* do Canabigerol pela plataforma PASSonline;
- Comparar os dados obtidos pelas ferramentas *in silico* entre eles;
- Comparar os resultados coletados pelas ferramentas com dados levantados na literatura.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 PREDIÇÃO ADMET UTILIZANDO ADMETSAR

A partir do SMILES obtido no PubChem do fitocanabinoide canabigerol (SMILES String CCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)C/C=C(\C)/CCC=C(C)C)O) foram calculados os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos possíveis (ADMET - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) na plataforma AdmetSAR (<https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/>) com o objetivo de analisar se a substância possui toxicidade significativa ou não.

Alguns parâmetros associados aos processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade foram analisados por meio da ferramenta AdmetSAR. Entre os aspectos avaliados estão a capacidade de absorção intestinal, a permeabilidade em células Caco-2, a inibição da P-glicoproteína e do transportador de cátions orgânicos renal, além da identificação de possíveis interações com enzimas do citocromo P450, tanto como substratos e não substratos quanto como inibidores e não inibidores. A ferramenta permitiu investigar o metabolismo do composto por diferentes enzimas do sistema CYP e foi avaliado o potencial de promiscuidade inibitória da molécula para esse complexo enzimático de ser distribuído através da mitocôndria.

#### 3.2 PREDIÇÃO DA TOXICIDADE UTILIZANDO A FERRAMENTA PROTOX III

A plataforma Pro Tox III (<https://tox.charite.de/protox3/>) foi empregada para estimar possíveis efeitos tóxicos por via oral do canabigerol, utilizando também o SMILES da molécula obtido no PubChem. Com essa ferramenta, foi possível prever se o composto apresenta potencial para desencadear diferentes tipos de toxicidade, como hepatotoxicidade, carcinogenicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. Além disso, a análise também permitiu identificar se a molécula possui atividade em alvos envolvidos em vias de sinalização de receptores

nucleares, e em processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como metabolismo e eventos iniciadores moleculares, respectivamente.

### 3.3 PREDIÇÃO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA E VIAS MOLECULARES PELA FERRAMENTA PASSONLINE

A partir da plataforma PASSonline obteve-se valores para o potencial da atividade do canabigerol como redutor, protetor mucomembranoso, inibidor da plastoquinol-plastocianina reductase, substrato do UGT1A9, inibidor da prenil-difosfatase, potencializador de fator neurotrófico, inibidor da beta-caroteno 15,15'-monooxigenase, inibidor da CDP-glicerol glicerofosfotransferase, inibidor da lipoperoxidase, regulador do metabolismo de lipídios, inibidor da undecaprenil-fosfato mannosiltransferase, analeptico cardiovascular, inibidor da vitamina K-epóxido reductase (insensível à warfarina), agonista da apoptose, inibidor da expressão de MMP9, antihipercolesterolemiantes, antiulcerativo, substrato do CYP2J, substrato da UDP-glucuronosiltransferase, inibidor da ubiquinol-cito-cromo-c reductase, radioprotetor e hipolipemiante. Fez-se uma triagem para que os resultados mostrassem somente as atividades que possuíam Pa (potencial de ser ativo) maior que Pi (potencial de ser inativo) e que o Pa fosse maior que 0,7.

## 4 RESULTADOS

**Tabela 1** - Propriedades de classificação ADME, calculadas no software AdmetSAR, para a substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>.

MODELO	RESULTADO	PROBABILIDADE
<b>Absorção</b>		
Absorção Intestinal Humana	HIA+ (Boa absorção)	0.9960
Permeabilidade Caco-2	Caco2+ (Alta permeabilidade)	0.7295
Inibidor da P-glicoproteína	Não inibidor	0.9133
Inibidor do Transportador de Cátions Orgânicos Renal	Não inibidor	0.8652
<b>Distribuição</b>		
Localização Subcelular	Mitocôndria	0.7468
<b>Metabolismo</b>		
Substrato do CYP450 2C9	Não substrato	0.8125
Substrato do CYP450 2D6	Não substrato	0.8075
Inibidor do CYP450 1A2	Inibidor	0.7980
Inibidor do CYP450 2D6	Não inibidor	0.7048
Inibidor do CYP450 3A4	Inibidor	0.8050
Promiscuidade Inibitória de CYP	Alta promiscuidade inibitória de CYP	0.8924

Fonte: dados coletados da plataforma AdmetSAR, com resultados considerados acima de 0,7. Disponível em: [https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/?smiles=CCCCC1=CC\(=C\(C\(=C1\)O\)C/C=C\(\C\)/CCC=C\(C\)C\)O&action=A](https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/?smiles=CCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)C/C=C(\C)/CCC=C(C)C)O&action=A).

O estudo farmacocinético da substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> feito no programa AdmetSAR proveu informações sobre os prováveis locais de absorção, distribuição, metabolização e toxicidade, porém não forneceu dados a respeito da sua excreção.

Os dados apresentados na tabela 1 demonstram que a substância provavelmente tem capacidade de ser bem absorvida pelo intestino e de possuir permeabilidade a Caco-2, assim como de não ser inibidora da glicoproteína P e tampouco transportador renal de cátions orgânicos. Em relação a distribuição, apresentou ter distribuição subcelular mitocondrial e quanto ao metabolismo, mostrou não ser substrato de CYP450 2C9 e 2D6, o que significa que não é metabolizada por essas enzimas. Demonstrou um valor relativamente alto para ser inibidor da CYP450 3A4, mostrando certa diferença com a plataforma Protox III (Tabela4), que não descreve valores para a inibição dessa enzima pela substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Além disso, a substância possivelmente é inibidora da CYP450 1A2 e não inibidora da 2D6, e mostra alta promiscuidade inibitória no CYP.

**Tabela 2** - Propriedades de classificação de toxicidade, calculadas no software AdmetSAR, para a substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>.

TOXICIDADE	CATEGORIA	CONFIANÇA
Inibição do Gene Humano Ether-a-go-go	Não inibidor	0.7410
Toxicidade AMES	Não tóxico em AMES	0.8823
Carcinogenicidade	Não carcinogênico	0.8410
Toxicidade para Peixes	Alta toxicidade FHMT	0.9868
Toxicidade para <i>Tetrahymena pyriformis</i>	Alta toxicidade TPT	0.9996
Toxicidade para Abelhas	Alta toxicidade HBT	0.7954
Toxicidade Oral Aguda	Classe III	0.6062

Fonte: dados coletados da plataforma AdmetSAR, com resultados considerados acima de 0,70. Disponível em:

[https://lmmd.ecust.edu.cn/admetzar1/predict/?smiles=CCCCC1=CC\(=C\(C\(=C1\)O\)C/C=C\(\C\)/CCC=C\(C\)C\)O&action=A](https://lmmd.ecust.edu.cn/admetzar1/predict/?smiles=CCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)C/C=C(\C)/CCC=C(C)C)O&action=A).

Os resultados da predição da toxicidade da substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> mostram que ela não inibe o gene humano Ether-a-go-go e não apresenta toxicidade pelo Teste de AMES nem carcinogenicidade. A provável toxicidade para peixes, *Tetrahymena pyriformis* e abelhas foi apresentada, demonstrando potencial ecotoxicidade. Sua classificação DL50 apresentada foi de 2,2942 mol/kg e a toxicidade oral aguda foi definida em classe III.

**Tabela 3** - Propriedades de classificação Pro Tox III relacionadas à toxicidade, calculadas para a substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>.

<b>ALVO</b>	<b>PREVISÃO</b>	<b>PROBABILIDADE</b>
Hepatotoxicidade	Inativo	0.83
Neurotoxicidade	Inativo	0.74
Cardiotoxicidade	Inativo	0.81
Carcinogenicidade	Inativo	0.77
Mutagenicidade	Inativo	0.78
Citotoxicidade	Inativo	0.87
Receptor de hidrocarbonetos aril (AhR)	Inativo	0.73
Receptor de andrógeno (AR)	Inativo	0.98
Domínio de ligação ao ligante do receptor de andrógeno (AR-LBD)	Inativo	0.99
Aromatase	Inativo	0.91
Domínio de ligação ao ligante do receptor de estrogênio (ER-LBD)	Inativo	0.83
Receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR-Gama)	Inativo	0.91

Fator nuclear (derivado de eritróide 2)-like 2/elemento responsivo ao antioxidante (nrf2/ARE)	Inativo	0.79
Elemento de resposta ao fator de choque térmico (HSE)	Inativo	0.79
Potencial de membrana mitocondrial (MMP)	Ativo	0.89
Fosfoproteína (supressor de tumor) p53	Inativo	0.83
Proteína 5 da família ATPase domínio AAA (ATAD5)	Inativo	0.98
Toxicidade Oral Aguda	Classe 4	0.67
DL50	500 mg/kg	0.67

Fonte: dados coletados da plataforma Protox III, com resultados considerados acima de 0,70. Disponível em: [https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound\\_search\\_similarity](https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_search_similarity).

A ferramenta computacional Pro Tox III realizou uma estimativa da toxicidade do composto fornecido, C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>, prevendo sua toxicidade por via oral. Conforme os dados da tabela 3, o composto foi considerado inativo para hepatotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. Apresentou inatividade relacionada ao receptor de hidrocarbonetos aril e ao receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama. Não demonstrou atividade em relação ao receptor de andrógeno, bem como para o domínio de ligação de ligante desse receptor e também para o domínio de ligação ao ligante do receptor de estrogênio. Não possui interação com aromatases — enzimas do citocromo P450 responsáveis pela conversão de andrógenos em estrógenos —, com o fator nuclear-

like 2, com o elemento de resposta ao fator de choque térmico, com a fosfoproteína p53, nem com a proteína 5 da família ATPase domínio AAA. É ativo para o potencial de membrana mitocondrial (MMP), corroborando o dado da plataforma AdmetSAR em relação à distribuição subcelular mitocondrial. Esta plataforma deu para o composto a classificação 4 para toxicidade oral aguda e DL50 de 500 mg/kg, com acurácia de 67,38%.

**Tabela 4** - Propriedades de classificação Pro Tox III relacionadas às propriedades farmacológicas, calculadas para a substância C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>.

<b>Alvo</b>	<b>Previsão</b>	<b>Probabilidade</b>
Receptor de hormônio tireoidiano alfa (THR $\alpha$ )	Inativo	0.90
Receptor de hormônio tireoidiano beta (THR $\beta$ )	Inativo	0.78
Transtirretina (TTR)	Inativo	0.97
Receptor de rianodina (RYR)	Inativo	0.98
Receptor GABA (GABAR)	Inativo	0.96
Receptor de Glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR)	Inativo	0.92
Receptor de alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA)	Inativo	0.97
Receptor de kainato (KAR)	Inativo	0.99
Acetilcolinesterase (AChE)	Inativo	0.83

Receptor de androstano constitutivo (CAR)	Inativo	0.98
Receptor Pregnane X (PXR)	Inativo	0.92
NADH-quinona oxidoreductase (NADHOX)	Inativo	0.97
Canal de sódio com controle de voltagem (VGSC)	Inativo	0.95
Simportador de Na <sup>+</sup> /I <sup>-</sup> (NIS)	Inativo	0.98
Citocromo CYP1A2	Inativo	0.78
Citocromo CYP2E1	Inativo	1.0

Fonte: dados coletados da plataforma Protox III, com resultados considerados acima de 0,70. Disponível em: [https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound\\_search\\_similarity](https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_search_similarity).

Em relação aos eventos iniciadores moleculares, que são processos farmacodinâmicos, o composto não demonstrou atividade com diversos receptores, tais como os receptores de hormônio tireoidiano alfa e beta, de rianodina, GABA, de glutamato N-metil-D-aspartato, de alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato, de kainato, de androstano constitutivo e com o receptor pregnane X. Também é observada inatividade com a transtirretina, acetilcolinesterase, NADH-quinona- oxidoreductase, com canais de sódio com controle de voltagem e com o simportador de Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. No que se refere à farmacocinética, o metabolismo de C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> apresenta valores significativos apenas para inatividade com os citocromos CYP1A2 e CYP2E1.

**Tabela 5** - Atividade farmacológica e vias moleculares da molécula  $C_{21}H_{32}O_2$  da plataforma PASSonline.

<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>ATIVIDADE</b>
0,95	0,002	Redutor
0,939	0,004	Protetor mucomembranoso
0,883	0,001	Inibidor da plastoquinol-plastocianina reductase
0,88	0,003	Substrato do UGT1A9
0,875	0,002	Inibidor da prenil-difosfatase
0,873	0,002	Potencializador de fator neurotrófico
0,869	0,002	Inibidor da beta-caroteno 15,15'-monooxigenase
0,874	0,015	Inibidor da CDP-glicerol glicerofosfotransferase
0,846	0,003	Inibidor da lipoperoxidase
0,834	0,005	Regulador do metabolismo de lipídios
0,826	0,003	Inibidor da undecaprenil-fosfato mannosiltransferase
0,826	0,004	Analeptico cardiovascular
0,82	0,002	Inibidor da vitamina K-epóxido reductase (insensível à warfarina)
0,814	0,007	Agonista da apoptose
0,81	0,003	Inibidor da expressão de MMP9
0,808	0,005	Antihipercolesterolemiantes
0,807	0,004	Antiulcerativo
0,812	0,018	Substrato do CYP2J
0,796	0,007	Substrato da UDP-glucuronosiltransferase
0,814	0,028	Inibidor da ubiquinol-cito-cromo-c reductase

0,77	0,006	Radioprotetor
0,769	0,009	Hipolipemiante
0,762	0,005	Antissecretor
0,783	0,04	Substrato do CYP2C12
0,743	0,003	Varredor de radicais livres
0,739	0,003	Inibidor da expressão de BRAF
0,732	0,004	Inibidor da gastrina
0,744	0,023	Substrato do CYP2J2
0,757	0,045	Agonista da integridade da membrana
0,703	0,003	Antiviral (Rinovírus)
0,732	0,054	Inibidor da aspulvinona dimetilaliltransferase
0,713	0,041	Antieczemático

Fonte: dados coletados da plataforma PASSonline, com resultados considerados acima de 0,70 e com probabilidade de ser ativo (Pa) maior que probabilidade de ser inativo (Pi). Disponível em: <https://www.way2drug.com/passonline/predict.php>.

Segundo os dados da ferramenta PASSonline, a respeito das vias moleculares com as quais interage, a substância  $C_{21}H_{32}O_2$  exibe atividade inibitória da plastoquinol-plastocianina reductase, da prenil-difosfatase, da beta-caroteno 15,15'-monooxigenase, da CDP-glicerol glicerofosfotransferase, da lipoperoxidase, da undecaprenil-fosfato mannosiltransferase, da vitamina K-epóxido reductase (insensível à warfarina), da expressão de MMP9, da ubiquinol-cito-cromo-c reductase, da expressão de BRAF, da gastrina e da aspulvinona dimetilaliltransferase. Para as enzimas UGT1A9, UDP-glucuronosiltransferase, e para as do citocromo P450, CYP2J, CYP2C12 e CYP2J2, a molécula pode funcionar como substrato. Possui ação redutora, age como agonista da apoptose e da integridade da membrana, é reguladora do metabolismo de lipídios, além de ser potencializadora de fator neurotrófico.

Acerca de suas atividades farmacológicas, essa molécula atua como protetora das membranas mucosas, como reguladora do metabolismo de lipídios e varredora de radicais livres, e também como um analéptico cardiovascular, ou seja, estimula o coração e a circulação sanguínea. Ademais, pode ser antihipercolesterolemiantes, antiulcerativa, radioprotetora, hipolipemiante, antissecretora, antiviral para rinovírus e antieczemática.

## 5 DISCUSSÃO

As células Caco-2 são derivadas de um adenocarcinoma de cólon e costumam ser utilizadas para estudar a permeabilidade intestinal e a absorção de fármacos *in vitro*, já que se diferenciam em células semelhantes às do epitélio do intestino delgado, fazendo possível a simulação de absorção de nutrientes e fármacos (LEVY; MEHRAN; SEIDMAN, 1995). Em um estudo de Marsh e Smid (2024), avaliou-se a capacidade mucoprotetora de alguns fitocanabinoides, incluindo do canabigerol. Constatou-se que ele consegue atravessar o epitélio intestinal por difusão passiva, confirmando os valores para absorção intestinal e permeabilidade de Caco-2 do AdmetSAR. No estudo também observou-se que ele foi capaz de manter a integridade da barreira epitelial na presença de citocinas pró-inflamatórias, atestando o valor de proteção mucomembranosa do PASSonline.

A glicoproteína P é um transportador de efluxo dependente de ATP, que atua como uma barreira biológica, eliminando toxinas e xenobióticos para fora das células, além de fazer com que tecidos sensíveis, como o cérebro e a placenta, sejam protegidos da exposição a compostos potencialmente tóxicos (LIN; YAMAZAKI, 2003). No entanto, não foram encontrados resultados a respeito da glicoproteína P.

Já o transportador de cátions orgânicos renal atua na excreção renal de diversos fármacos e é majoritariamente expresso na membrana basolateral das células do túbulo proximal renal. Esses transportadores favorecem o deslocamento de muitos compostos endógenos ou exógenos, através das membranas. No Drug Discovery é relevante a investigação da possibilidade de interações medicamentosas mediadas por ele, já que pode ter papel crítico na farmacocinética dos medicamentos (SHIN et al., 2023). Não foram encontrados trabalhos relatando a interação do canabigerol com o transportador de cátions orgânicos renal, porém é interessante a predição que ele não é inibidor dessa proteína, pois indica que ele pode ser administrado com outros fármacos que o utilizam em sua atividade.

Um estudo avaliou a ação do CBD e do CBG na bioenergética mitocondrial, principalmente sua interação com a proteína VDAC1, que é uma proteína localizada na membrana externa das mitocôndrias e regula o metabolismo celular e a apoptose no nível mitocondrial (MAHMOUD et al, 2023). Dessa forma, a plataforma Pro Tox III

sugere alta atividade do canabigerol no potencial de membrana mitocondrial, este que pode estar relacionado à apoptose. No estudo, a ação antitumoral do CBG pela morte celular de células de câncer de próstata foi observada, apesar de ter sido menor que do CBD, estabelecendo compatibilidade com a predição.

Em relação ao citocromo P450 (CYP 450), ele é um complexo enzimático composto por monoxigenases que estão envolvidas em inúmeras funções fisiológicas, como no metabolismo lipídico e de fármacos (BURRIS-HIDAY; SCOTT, 2021). Em estudo de Roy e colegas (2022), constatou-se que o CBG interage com as CYPs 2J2, 3A4, 2D6, 2C8 e 2C9, formando um metabólito, o ciclo-CBG, destacando que sua formação é mais eminente para 3A4, 2C9 e 2J2. Em relação às informações do AdmetSAR que sugerem que o CBG é substrato ou inibidor dessas enzimas, o artigo e a plataforma acordam e discordam em alguns dados. Ambos afirmam que ele não é inibidor da CYP450 2D6 e que é inibidor da 3A4, mas enquanto a plataforma prevê que ele não seja substrato para 2C9 e 2D6, o estudo demonstra que apesar de fraco, ele é um substrato para essas enzimas. AdmetSAR e Pro Tox tem valores para inibição e inatividade, respectivamente, do CBG para com a enzima CYP1A2, mas o artigo não mostra dados a respeito e não foram encontrados outros trabalhos que elucidem essa atividade. Segundo Arnold, Wrigle e Das (2019) e Roy e col. (2022), o canabigerol atua como substrato da CYP 2J2, assim como mostra a ferramenta PASSonline. As interações com as enzimas do CYP devem ser bem elucidadas no Drug Discovery para que se previnam as interações medicamentosas entre fármacos que interagem nas mesmas vias.

Deve-se destacar a interação do CBG com a enzima CYP 3A4, já que ela é relevante na metabolização de fármacos, pois auxilia fundamentalmente o metabolismo de primeira passagem de medicamentos administrados por via oral (ZANGER; SCHWAB, 2013). Essa enzima é responsável por metabolizar até 60% dos fármacos, fazendo-se necessário ter atenção ao prescrever e administrar medicamentos, principalmente em pacientes polifarmácia, isso porque, quando uma substância inibe ou induz a atividade da CYP3A4, pode haver a modificação da concentração de outros fármacos que também dependem dessa enzima para seu metabolismo, causando interações medicamentosas. (VILLEMURE; TRENAMAN; GORALSKI, 2023).

Em adição, o gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) tem uma função essencial na repolarização cardíaca, já que ele é o codificador da subunidade formadora de poros do canal de potássio retificador retardado de ativação rápida. Transtornos desse gene causam síndrome do QT longo, um distúrbio elétrico cardíaco que deixa o indivíduo suscetível à arritmia ventricular e morte súbita (LAMOTHE et al., 2016). O bloqueio do hERG pode ser um efeito colateral indesejado de medicamentos e a avaliação dessa atividade deve ser feita antes do desenvolvimento de um fármaco. O canabigerol não mostra inibição desse gene pelo AdmetSAR mas são necessários estudos a respeito, pois não foram encontrados dados na literatura.

Segundo a OECD (2020), o teste de Ames, representado pelo número 471 dessas diretrizes, ou teste de mutação reversa bacteriana, é geralmente utilizado como triagem inicial para atividade genotóxica, especialmente para atividade indutora de mutação pontual. Ele avalia o potencial mutagênico de muitos compostos, configurando-se como uma ferramenta importante em toxicologia genética (ŠTERN et al., 2024). O AdmetSAR sugere que o CBG não é tóxico segundo esse teste, mas não foram achadas pesquisas acerca da avaliação da mutagenicidade do canabigerol pelo teste de Ames. O Pro Tox também prevê que ele é inativo para mutagenicidade.

Em relação à testes de toxicidade para peixes, *Tetrahymina pyriformis* e para abelhas estão relacionados à avaliação da ecotoxicidade. Os valores dados pelo AdmetSAR propõem que o canabigerol é ecotóxico mesmo que não hajam sido encontrados trabalhos a respeito.

Já a carcinogenicidade pode ser verificada através da diretriz 451 da OECD, que observa o desenvolvimento de lesões neoplásicas em animais de teste por longos períodos (OECD, 2018). AdmetSAR e Pro Tox acusam que o CBG não é carcinogênico e não há registros desse teste com a substância aqui estudada, porém foi realizado um estudo avaliando a genotoxicidade do composto e foi observado que o canabigerol induziu o desenvolvimento de micronúcleos em células linfoblastoides humanas. Nesse trabalho, afirma-se que os efeitos genotóxicos foram causados em concentrações aproximadamente 1000 vezes maiores àquelas relatadas como normais no sangue após o consumo humano, demonstrando que não necessariamente o consumo normal seja genotóxico e reforçando a necessidade de

mais estudos a respeito desse efeito pelos fitocanabinoides (KOLAR; BANKOGLU; STOPPER, 2024). A genotoxicidade (danos ao DNA), que foi confirmada pela formação de micronúcleos no estudo citado, pode gerar, mas nem sempre gera tumores ou câncer.

Os testes de toxicidade aguda têm como objetivo coletar dados sobre os efeitos biológicos de uma substância química e entender como ela age no organismo. Os resultados obtidos a partir desses testes são indispensáveis para identificar os riscos associados à substância e implementar medidas adequadas de segurança durante sua fabricação, manipulação e utilização. Um dos principais parâmetros obtidos é a DL50, que representa a dose estimada capaz de causar a morte de 50% dos animais de teste em um intervalo de tempo específico, sendo esse parâmetro largamente utilizado para classificar o nível de toxicidade das substâncias químicas (WALUM, 1998). As ferramentas AdmetSAR e ProTox III sugeriram a classe III e IV, respectivamente, demonstrando que a molécula provavelmente não apresenta alta toxicidade.

Se tratando de hepatotoxicidade, o CBG após uma exposição de 90 dias, causou aumento no estresse oxidativo celular no fígado de ratos e outras manifestações hepatotóxicas (GAO et al., 2024), contrariando o dado do Pro Tox que mostra inatividade para hepatotoxicidade.

Em adição, a ferramenta Pro Tox também prediz que o canabigerol não apresenta neurotoxicidade, o que foi confirmado nas condições do estudo de Colasanti, Craig e Allara (1984). A ausência de alterações evidentes na atividade elétrica cerebral e de mudanças comportamentais – parâmetros que indicam neurotoxicidade -, indicam que o composto não é neurotóxico.

Em suma, a citotoxicidade é uma das primeiras avaliações que precisam ser feitas para determinar os efeitos de fármacos, nanomateriais, biomoléculas, dispositivos médicos, entre outros. Configura-se como o potencial de uma molécula ou composto de ser danoso a nível celular, podendo afetar desde algumas estruturas até a fisiologia e bioquímica normal da célula (LEÓN-MEJÍA et al., 2021). A citotoxicidade para células tumorais é a mais abrangente em pesquisas acerca da citotoxicidade do canabigerol, afirmando assim seu potencial antitumoral. Porém, a atividade citotóxica do CBG para células não neoplásicas não é amplamente descrita

na literatura.

A respeito da atividade com o receptor PPAR- $\gamma$ , no trabalho de Caprioglio et al. (2020), o canabigerol e outros fitocanabinoides sofreram testes de atividade transcricional após serem oxidados. Os resultados demonstraram que o CBG e seus derivados modulam a atividade do receptor PPAR-  $\gamma$  com afinidade moderada, diferente do que mostra o ProTox.

Foi encontrado um trabalho mencionando a capacidade do canabigerol de exercer efeitos anti-gonadais, relacionando essa atividade inibitória com alguma ação direta sobre as células granulosas dos camundongos e sugerindo que ele pode agir em algum receptor celular ou via que regula a função esteroideogênica (ADASHI; JONES; HSUEH, 1983). Todavia, não há evidências na literatura que relacione diretamente a atividade do canabigerol com o domínio de ligação ao ligante do receptor de estrogênio, como afirma o ProTox, mostrando valores para inatividade.

O estudo de Jarocka-Karpowicz et al. (2025) concluiu que o CBG combinado com um derivado lipofílico da vitamina C protege queratinócitos contra o estresse oxidativo após a exposição à radiação UVB, potencializando o sistema de defesa antioxidante. Isso se dá pela modulação do fator nuclear-like 2 (nrf2/ARE), que tem a expressão de seus ativadores aumentado, e de seus inibidores, diminuído, gerando efeitos antioxidantes. Além disso, foi observada a redução da inflamação e leve citotoxicidade do CBG à essas células, que, porém, foi bem menor quando comparada à da radiação UVB.

No estudo de Wronski et al. (2024), foram observados efeitos semelhantes com ação no mesmo fator nuclear, mas com radiação UVA e uma combinação de CBG+CBD. Foi verificada a modificação da sinalização antioxidante envolvendo o Nrf2. Esses dados vão em discordância com o resultado do ProTox que menciona inatividade do CBG com o Fator nuclear (derivado de eritroide 2)-like 2/elemento responsivo ao antioxidante (nrf2/ARE), pois observa-se nesses trabalhos a interação de produtos combinados contendo CBG com o regulador da resposta antioxidante do organismo, Nrf2.

Por conseguinte, a plataforma afirma inatividade com a fosfoproteína p53, que é supressora de tumor e reguladora do ciclo celular e apoptose. Porém, foi encontrado

um trabalho apontando que o CBG aumenta a expressão dessa proteína de forma dose- dependente gerando apoptose das células leucêmicas (KADRIYA; FORBES-ROBERTSON; FALAH, 2024). O resultado desse trabalho também corrobora o dado do PASSonline que mostra o CBG como agonista da apoptose.

Ainda que a plataforma Pro Tox tenha dado “inativo” para os receptores GABA e de Glutamato, um estudo mostrou que o CBG modula a expressão de genes envolvidos nessas 2 vias de neurotransmissão. Uma análise transcriptômica realizada identificou que ele afeta genes relacionados à sinapse glutamérgica e GABAérgica, modulando-as indiretamente (GUGLIANDOLO et al., 2020).

Canais de sódio com controle de voltagem são mostrados como não tendo afinidade com o canabigerol pelo Protox, entretanto, dois trabalhos elucidam que ele apresenta inibição para esse tipo de canal. Hill e colaboradores (2014) descreveram essa atividade *in vitro* e *in vivo*, enquanto Ghovanloo et al. (2022) fizeram uma revisão bibliográfica. A inatividade com a acetilcolinesterase apontada pela plataforma é contrariada no artigo de Puopolo et al. (2022), que prova os efeitos inibitórios desse e de outros fitocanabinoides, sendo a inibição do CBG acima 90%. Para o Tox III indicou 100% de inatividade do CBG com a CYP450 2E1, contudo, não há registros na literatura que elucidem essa atividade ou a inexistência dela.

Assim, a ferramenta PASSonline sugere atividade do canabigerol para ser agonista da integridade da membrana e potencializador neurotrófico. A literatura não afirma diretamente essas atividades, porém, os fitocanabinoides são lipofílicos e essa característica favorece sua interação com as membranas lipídicas, e assim, podem ser mais facilmente absorvidos pelos tecidos neuronais ricos em lipídios (GHOVANLOO et al., 2022). Logo, o CBG pode ajudar a restaurar e melhorar a composição dos fosfolipídios de membrana, o que se relaciona com a ação na integridade da membrana e possivelmente, influencia os fatores neurotróficos. A relação com fatores neurotróficos justifica a conhecida ação neuroprotetora do canabigerol. Em um modelo *in vitro* de neuroinflamação, foi possível constatar que o CBG protegeu os neurônios reduzindo a perda de viabilidade celular e inibindo a apoptose, assim como reduziu a inflamação e o estresse oxidativo (GUGLIANDOLO et al., 2018).

Outro artigo sugere que o CBG induz a apoptose nas células de câncer de ovário, provavelmente atuando por meio de mecanismos envolvendo o receptor CB1 para promover processos apoptóticos (SOODA; ALLISON; JAVID, 2023). Evidenciou-se o aumento da atividade de marcadores de apoptose e a perda da potencialidade da mitocôndria, denotando uma indução de apoptose por meio do caminho mitocondrial, reforçando as predições do AdmetSAR e Pro Tox de interação mitocondrial. Essas informações e os outros estudos que elucidam a atividade apoptótica do canabigerol fortalecem a predição do PASSonline de que ele é agonista da apoptose.

Esse método de predição sugere que o composto é hipolipemiante e regulador do metabolismo de lipídios, o que comprova-se em um trabalho realizado em camundongos (Bielawiec et al., 2024). A composição de fosfolipídios de membrana foi melhorada pelo CBG, que também reduziu a inflamação local. Afirma-se que o canabigerol age como um regulador do metabolismo dos fosfolipídios de membrana, o que está associado à atenuação da resposta inflamatória local no músculo esquelético. Ou seja, possivelmente o CBG tem potencial terapêutico no tratamento de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade.

A predição do PASSonline que sugere que o CBG é varredor de radicais livres e radioprotetor é comprovada no artigo que esclarece a capacidade do canabigerol e outros canabinoides de eliminar radicais livres, proteger o processo oxidativo e reduzir íons metálicos, exibindo assim, atividade antioxidante (DAWIDOWICZ; OLSZOWY-TOMCZYK; TYPEK, 2021). O potencial antiviral para o rinovírus não é elucidado na literatura, entretanto, existem diversos trabalhos citando essa atividade para outros tipos de vírus. Atividades envolvendo as CYPs 450 2J e 2C12 não foram encontradas na literatura. No estudo de Havlasek et al. (2023) examinou-se a biotransformação de fitocannabinoides em hepatócitos humanos, expondo que o CBG foi glucuronidado pelo UGT1A9, corroborando o dado do PASSonline que o coloca como substrato de UDP-glucuronosiltransferase.

A inibição de MMP-9 é contrariada no trabalho de Sztolsztener e colegas (2023), que constata que o CBG aumentou a secreção da metaloproteinase 9, sugerindo que ele promove a degradação da matriz celular ao ativar essas proteínas invés de inibi-las. Observou-se a ausência de pesquisas acerca da inibição da

expressão de BRAF pelo canabigerol, como prediz PASSonline.

Sobre o composto ser insensível à varfarina (um anticoagulante oral), um trabalho explicou que os extratos ricos em CBG podem vir a inibir a CYP 2C9 que é a principal enzima que metaboliza a varfarina, indicando que ele pode interagir no metabolismo deste anticoagulante (TREYER et al., 2023), acusando chances de interação medicamentosa e como consequência, menor eficiência do medicamento ou sua acumulação no organismo

Na revisão realizada por Kwiecień e Kowalczyk (2023), listou-se alguns potenciais do canabigerol que auxiliam no tratamento da dermatite atópica (eczema), corroborando o dado do PASSonline que o identifica como antieczemático. O CBG tem capacidade de inibir a ação de enzimas responsáveis pela síntese de ácidos graxos, como o ácido araquidônico, um relevante indicador de inflamação, além de possuir propriedades antibacterianas e antifúngicas, que podem proteger a pele com eczema de outras infecções.

Conforme observado pelos dados obtidos dos programas e pelas comprovações encontradas na literatura, evidencia-se que o canabigerol apresenta um amplo perfil terapêutico e certo potencial toxicológico. Há concordância entre os métodos *in silico* e a literatura em diversos pontos, como na capacidade dessa molécula de modular vias mitocondriais relacionadas à apoptose, sua permeabilidade intestinal e de células Caco-2, seu potencial neurotóxico, atividade com o receptor PPAR- $\gamma$ , os efeitos antioxidantes envolvendo o fator nuclear Nrf2 e hipolipemiante, atividade antitumoral, característica de varredor de radicais livres e radioprotetor e sua ação antieczemática.

Por outro lado, inconsistências relevantes foram observadas entre as plataformas de predição e os dados dos artigos, sobretudo quando se trata da sua hepatotoxicidade, da atividade com a fosfoproteína p53, da interação com os receptores GABA e de glutamato, da sua interação com canais de sódio dependentes de voltagem e da inibição de MMP-9.

A ausência de achados sobre determinadas interações, como com a glicoproteína P, com o transportador de cátions orgânicos renal e com o gene hERG, também de relevantes testes da OECD e de ecotoxicidade, reforça a necessidade de

mais investigações para validar essas predições.

Quando se refere à sua interação com o citocromo P450, as informações entre os métodos de predição e os trabalhos encontrados não convergem totalmente. Portanto, evidencia-se que devem ser elaborados mais estudos direcionados ao funcionamento do canabigerol nas enzimas da CYP450. O conhecimento antecipado das possíveis interações medicamentosas mediadas por CYP podem orientar o processo de desenvolvimento de medicamentos para evitar indutores e inibidores potentes, visto que a inibição e a indução das enzimas que compõem esse sistema são os principais mecanismos causadores de interações farmacocinéticas entre medicamentos (HAKKOLA et al., 2020).

## 6 CONCLUSÕES

A análise *in silico* do canabigerol pelas ferramentas de predição de potencial foi realizada e a comparação dessas informações com dados da literatura revelou resultados promissores em termos de segurança toxicológica e potencial terapêutico. O CBG pode ser uma molécula interessante para aplicação em fármacos indicados para neuroproteção, distúrbios metabólicos e tratamento do câncer, devido à sua atuação em vias bioquímicas relevantes. Além disso, o perfil de toxicidade relativamente baixo observado o torna um candidato atrativo para futuros testes *in vitro* e *in vivo*. O estudo aqui executado ressalta a importância da triagem toxicológica e farmacológica por meio de plataformas *in silico* no processo de descoberta de novos fármacos (Drug Discovery).

Essas abordagens computacionais possibilitam diminuir a dependência de testes em animais e permitem uma análise inicial de compostos potencialmente terapêuticos de forma mais rápida e econômica. Identificando vantagens terapêuticas e toxicidade, os métodos *in silico* podem direcionar os outros métodos, fazendo com que compostos promissores sejam priorizados para os demais ensaios. A aplicação dessas ferramentas no estudo do canabigerol contribuiu expressivamente para a ampliação do conhecimento sobre fitocanabinoides menores, sobretudo, no desenvolvimento de medicamentos com componentes da *Cannabis sativa*.

## 7 REFERÊNCIAS

ADASHI, E. Y.; C JONES, P. B.; W HSUEH, A. J. Direct antigonadal activity of cannabinoids: suppression of rat granulosa cell functions. Fev 1983. Disponível em: <[www.physiology.org/journal/ajpendo](http://www.physiology.org/journal/ajpendo)>.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso. **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registro-de-novos-medicamentos-saiba-o-que-e-preciso>. Acesso em: 07 dez. 2024.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, volume 1**. 6ª Ed. Brasília, 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 327**, de 9 de dezembro de 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 660**, de 30 de março de 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 940**, de 14 de novembro de 2024.

ARNOLD, William R.; WEIGLE, Austin T.; DAS, Aditi. Cross-talk of cannabinoid and endocannabinoid metabolism is mediated via human cardiac CYP2J2. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 184, p. 88–99, 1 jul. 2018.

BERMAN, P. et al. A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in *Cannabis*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

BIELAWIEC, Patrycja *et al.* Cannabigerol—A useful agent restoring the muscular phospholipids milieu in obese and insulin-resistant Wistar rats? **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, 2024.

BURRIS-HIDAY, Sarah D.; SCOTT, Emily E. Steroidogenic cytochrome P450 17A1 structure and function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 528, p. 111261, 15 maio 2021.

CAPRIOGLIO, Diego *et al.* The Oxidation of Phytocannabinoids to Cannabinoquinoids. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 5, p. 1711–1715, 22 maio 2020.

COLASANTI, Brenda K.; CRAIG, R.; ALLARA, R. David. Intraocular Pressure, Ocular Toxicity and Neurotoxicity after Administration of Cannabinol or Cannabigerol. *Exp. Ey Ren.* 15 mai 1984.

CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; DI MARZO, Vincenzo. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews. Neurology Nature Research**, 1 jan. 2020.

CUTTNER, C. *et al.* Acute effects of cannabigerol on anxiety, stress, and mood: a double-blind, placebo-controlled, crossover, field trial. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2024.

DAWIDOWICZ, Andrzej L.; OLSZOWY-TOMCZYK, Małgorzata; TYPEK, Rafał. CBG, CBD,  $\Delta$ 9-THC, CBN, CBGA, CBDA and  $\Delta$ 9-THCA as antioxidant agents and their intervention abilities in antioxidant action. **Fitoterapia**, v. 152, 1 jul. 2021.

DÍAZ, Lorenza *et al.* Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. **Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion**, v. 73, n. 4, p. 199–209, 1 jul. 2020.

GAO, Xiugong *et al.* Comparison on the mechanism and potency of hepatotoxicity among hemp extract and its four major constituent cannabinoids. **Toxicology**, v. 506, 1 ago. 2024.

GHOVANLOO, Mohammad Reza *et al.* Non-psychoactive phytocannabinoid interactions with voltage-gated sodium channels: An update on cannabidiol and cannabigerol. **Frontiers in Physiology**. Frontiers Media S.A., 10 nov. 2022.

GUGLIANDOLO, Agnese *et al.* *In vitro* model of neuroinflammation: Efficacy of cannabigerol, a non-psychoactive cannabinoid. **International Journal of Molecular**

**Sciences**, v. 19, n. 7, 8 jul. 2018.

GUGLIANDOLO, Agnese *et al.* The transcriptomic analysis of nsc-34 motor neuron-like cells reveals that cannabigerol influences synaptic pathways: A comparative study with cannabidiol. **Life**, v. 10, n. 10, p. 1–18, 1 out. 2020.

HAKKOLA, Jukka *et al.* Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. **Archives of Toxicology Springer Science and Business Media Deutschland GmbH**, 1 nov. 2020.

HAVLASEK, J.; Vrba, J., ZATLOUKALOVA; M., PAPOUSKOVA, B.; MODRIANSKY, M.; STORCH, J.; VACEK, J. Hepatic biotransformation of non-psychotropic phytocannabinoids and activity screening on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyltransferases. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 476, n 116654, 1 out 2023.

HEMMERICH, Jennifer; ECKER, Gerhard F. *In silico* toxicology: From structure–activity relationships towards deep learning and adverse outcome pathways. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science Blackwell Publishing Inc.**, 1 jul. 2020.

HILL, Andrew J. *et al.* Voltage-gated sodium (NaV) channel blockade by plant cannabinoids does not confer anticonvulsant effects per se. **Neuroscience Letters**, v. 566, p. 269–274, 30 abr. 2014.

JAROCKA-KARPOWICZ, Iwona *et al.* Antioxidant and membrane-protective effects of the 3-O-ethyl ascorbic acid-cannabigerol system on UVB-irradiated human keratinocytes. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 228, p. 251–266, 16 fev. 2025.

JASTRZĄB, Anna; JAROCKA-KARPOWICZ, Iwona; SKRZYDLEWSKA, Elżbieta. The Origin and Biomedical Relevance of Cannabigerol. **International Journal of Molecular Sciences**. MDPI, 1 jul. 2022.

KADRIYA, Ahmad; FORBES-ROBERTSON, Sarah; FALAH, Mizied. The Anticancer Activity of Cannabinol (CBN) and Cannabigerol (CBG) on Acute Myeloid Leukemia Cells. **Molecules**, v. 29, n. 24, 1 dez. 2024.

KWIECIEŃ, Emilia; KOWALCZUK, Dorota. Therapeutic Potential of Minor Cannabinoids in Dermatological Diseases—A Synthetic Review. **Molecules**. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 1 ago. 2023.

KOLAR, Nicol; BANKOGLU, Ezgi Eyluel; STOPPER, Helga. Genotoxicity of selected cannabinoids in human lymphoblastoid TK6 cells. **Archives of Toxicology**, v. 98, n. 10, p. 3439–3451, 1 out. 2024.

KORTAGERE, S.; LILL, M. A.; KERRIGAN, J. Role of Computational Methods in Pharmaceutical Sciences. **Methods in molecular biology**, p. 21–48, 1 jan. 2012.

KUMAR, P. et al. **Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of *Cannabis sativa* L.: An overview**. **Phytotherapy Research** John Wiley and Sons Ltd, 1 nov. 2021.

LAMOTHE, Shawn M. *et al.* The Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) potassium channel represents an unusual target for protease-mediated damage. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 39, p. 20387–20401, 23 set. 2016.

LEÓN-MEJÍA, Grethel et al. **Cytotoxicity as a Fundamental Response to Xenobiotics**. 15 fev 2021. Disponível em: <[www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)>.

LEVY, Emile; MEHRAN, Mariam; SEIDMAN, Ernest. Caco-2 cells as a model for intestinal lipoprotein synthesis and secretion. **The FASEB Journal**, v. 9, n. 8, p. 626–635, maio 1995.

LI, Shijia *et al.* Cannabigerol (CBG): A Comprehensive Review of Its Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. **Molecules**. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 1 nov. 2024.

LIN, Jiunn H.; YAMAZAKI, Masayo. Role of P-Glycoprotein in Pharmacokinetics Clinical Implications. **Clin Pharmacokinet**, v. 42, p. 59-98, 2003.

LOWE, H. et al. The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI, 1 set. 2021.

MAHMOUD, Ali Mokhtar *et al.* Cannabidiol alters mitochondrial bioenergetics via

VDAC1 and triggers cell death in hormone-refractory prostate cancer. **Pharmacological Research**, v. 189, 1 mar. 2023.

MARSH, Dylan T.; SMID, Scott D. Selected phytocannabinoids inhibit SN-38- and cytokine-evoked increases in epithelial permeability and improve intestinal barrier function *in vitro*. **Toxicology in vitro**, v. 99, 1 ago. 2024.

NACHNANI, Rahul; RAUP-KONSAVAGE, Wesley M.; VRANA, Kent E. The pharmacological case for cannabigerol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy, 1 fev. 2021.

National Center for Biotechnology Information. **PubChem Database**. Cannabigerol, CID=5315659, Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5315659>. Acesso em: 22 de maio de 2025.

NAVARRO, G. et al. Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1-CB2 heteroreceptor complexes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. JUN, 21 jun. 2018.

OCDE (2018), *Teste nº 451: Estudos de carcinogenicidade*, Diretrizes da OCDE para testes de produtos químicos, Seção 4, **Publicação da OCDE**, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071186-en>.

OECD (2020), *Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, **OECD Publishing**, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>.

PENG, Wei *et al.* *In silico* assessment of drug-like properties of alkaloids from Areca catechu L nut. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 4, p. 635–639, 2015.

PEREZ, E. et al. *In vitro* and Clinical Evaluation of Cannabigerol (CBG) Produced via Yeast Biosynthesis: A Cannabinoid with a Broad Range of Anti-Inflammatory and Skin Health-Boosting Properties. **Molecules**, v. 27, n. 2, 1 jan. 2022.

PETERS, E. N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeated-dose pilot study of the safety, tolerability, and preliminary effects of a cannabidiol (CBD)- and cannabigerol (CBG)-based beverage powder to support recovery from delayed onset muscle soreness (DOMS). **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 20, n. 1, 2023.

PUOPOLO, Tess *et al.* Inhibitory Effects of Cannabinoids on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Enzyme Activities. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 5, n. 1, p. 85–94, 19 abr. 2022.

ROGNAN, Didier. The impact of *in silico* screening in the discovery of novel and safer drug candidates. **Pharmacology and Therapeutics**. Elsevier Inc., 1 jul. 2017.

ROY, Pritam *et al.* Metabolites of Cannabigerol Generated by Human Cytochrome P450s Are Bioactive. **Biochemistry**, v. 61, n. 21, p. 2398–2408, 1 nov. 2022.

SACAN, A.; EKINS, S.; KORTAGERE, S. Applications and Limitations of In Silico Models in Drug Discovery. **Methods in Molecular Biology**, v. 910, p. 87–124, 2012.

SHIN, Kwang Hee *et al.* Strong inhibition of organic cation transporter 2 by flavonoids and attenuation effects on cisplatin-induced cytotoxicity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 379, p. 110504, 1 jul. 2023.

SILVA, M. G. DA *et al.* A importância dos ensaios de toxicidade para o desenvolvimento e o registro de fitoterápicos no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e538101220137, 30 set. 2021.

SOODA, Kartheek; ALLISON, Simon J.; JAVID, Farideh A. Investigation of the cytotoxicity induced by cannabinoids on human ovarian carcinoma cells. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 11, n. 6, 1 dez. 2023.

ŠTERN, A. *et al.* Exploring the safety of cannabidiol (CBD): A comprehensive *in vitro* evaluation of the genotoxic and mutagenic potential of a CBD isolate and extract from *Cannabis sativa* L. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 177, 1 ago. 2024.

SZTOLSZTENER, Klaudia *et al.* Concentration-Dependent Attenuation of Pro-Fibrotic Responses after Cannabigerol Exposure in Primary Rat Hepatocytes Cultured in

Palmitate and Fructose Media. **Cells**, v. 12, n. 18, 1 set. 2023.

TREYER, Andrea et al. Phytochemical Comparison of Medicinal *Cannabis* Extracts and Study of Their CYP-Mediated Interactions with Coumarinic Oral Anticoagulants. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 6, n. 1, p. 21–31, 8 fev. 2023.

VILLEMURE, S.; TRENAMAN, S. C.; GORALSKI, K. B. The impact of COVID-19 infection on cytochrome P450 3A4-mediated drug metabolism and drug interactions. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 19, n. 6, p. 329–332, 3 jun. 2023.

WALUM, Erik. Acute Oral Toxicity. **Environmental Health Perspectives**, vol 106, Supplement 2. Abril 1998.

ZAGOZEN, M.; CERENAK, A.; KREFT, S. Cannabigerol and cannabichromene in *Cannabis sativa* L. Acta Pharmaceutica. **Sciendo**, 1 set. 2021.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103–141, abr. 2013.