
Tecnologia farmacêutica: novas formulações de canabidiol para o tratamento da dor

Caroline Conceição Sousa* e Daniela Caputo Dorta **

A planta *Cannabis sativa* L., vem sendo utilizada antes mesmo da era cristã, para o tratamento de inúmeras doenças. Os primeiros relatos com uso medicinal da *Cannabis* são atribuídos aos chineses, os quais descreveram os potenciais terapêuticos dessa planta mais de 2000 anos antes de Cristo, com relatos do uso para tratamento de constipação intestinal, epilepsia, dores, expectorção, malária, tuberculose, além do alívio de sintomas psiquiátricos. Na década de 1930, entretanto, a *Cannabis* entrou para a lista de substâncias proibidas do Departamento Federal de Narcóticos dos Estados Unidos, após o aumento da sua popularização para uso recreativo. Os motivos da sua proibição à época misturaram preconceito com minorias, por ser seu uso associado aos negros e latinos, interesses industriais e moralismos religiosos que condenavam a noção de prazer sem merecimento e correlacionavam o uso da *Cannabis* à promiscuidade. A partir da década de 30 seu uso passou a ser proibido em vários países, inclusive com escopo medicinal, e a mesma passou a ser considerada droga ilícita.^{1,2,3} Apesar do amplo potencial terapêutico e do uso tradicional milenar, apenas depois de 1965, com a identificação e purificação dos componentes químicos da *Cannabis*, houve um aumento significativo no interesse científico pela planta. Na década de 1990, foi identificado o sistema canabinoide endógeno, constituído de receptores de canabinoides (CB), ligantes endógenos e suas enzimas de síntese e degradação. Esse sistema é envolvido na homeostase neuronal e modula inúmeros processos neurobiológicos, como as funções motoras e cognitivas, antinocicepção (redução na capacidade de sentir dor), sono e comportamento alimentar. Os efeitos dos compostos canabinoides dependem em grande parte dos receptores canabinoides, os quais foram nomeados como CB1 e CB2. Sendo CB1 o subtipo presente no sistema nervoso central, responsável pela maior parte dos efeitos psicotrópicos e modulação da transmissão e percepção da dor; enquanto CB2, que é o subtipo periférico, está associado ao sistema imunológico e parece estar envolvido nos mecanismos de dor crônica.⁴

O interesse crescente pelo uso medicinal dos canabinoides levou ao desenvolvimento de pesquisas robustas, tanto experimentais quanto clínicas, que têm demonstrado a eficácia e a segurança desses compostos para uso terapêutico. Entre eles, se destaca o canabidiol (CBD), um dos principais princípios ativos da *Cannabis*, pelo seu grande potencial terapêutico, com efeitos já demonstrados como anticonvulsivante, antipsicótico, ansiolítico, neuroprotetor, analgésico, antipirético e melhora da qualidade do sono. O canabidiol apresenta efeitos específicos que diferem daqueles causados pelo uso da planta. O mecanismo de ação mais conhecido do CBD é o efeito antagônico não-competitivo dos receptores CB1 e CB2. O canabidiol impede a ativação desses receptores e com isto inibe a resposta inflamatória e transmissão da dor. O CBD não produz os efeitos

comportamentais típicos associados aos efeitos psicotrópicos da Cannabis sativa e, por essa característica, aumenta o interesse pelo seu uso terapêutico.⁵

Entre os possíveis efeitos terapêuticos do CBD, suas propriedades analgésicas merecem destaque. Inúmeros estudos utilizando modelos experimentais em roedores demonstraram que a administração sistêmica e intratecal do CBD induz efeito antinociceptivo relevante em síndromes dolorosas de origem inflamatória e neuropática. Estudos clínicos também evidenciam o potencial analgésico do CBD. Um estudo clínico recente demonstrou que o uso do canabidiol para o tratamento da dor crônica em terapia combinada com analgésicos opioides diminui a dosagem destes e, conseqüentemente, reduz a chance de desenvolvimento de tolerância, dependência e efeitos adversos opioides, impactando positivamente na qualidade de vida desses pacientes.^{6,7,8}

Apesar das justificativas terapêuticas para o uso do canabidiol, ele apresenta limitações relacionadas às características da molécula, o que limita sua utilização para tratamentos por via oral. O CBD é uma molécula lipofílica que possui baixa solubilidade em meios aquosos, e ainda sofre significativo efeito de primeira passagem no fígado, ou seja, ele é inativado pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Essas características reduzem sua biodisponibilidade quando utilizado por via oral. Para contornar essa limitação, a tecnologia farmacêutica tem sido utilizada com o objetivo de desenvolver novas formulações de CBD que tenham maior biodisponibilidade. A tecnologia farmacêutica é um ramo da ciência aplicada para a obtenção de preparações farmacêuticas que tenham sua máxima atividade, maior precisão de doses e melhor apresentação para facilitar a administração e conservação do medicamento.

Um estudo publicado em 2021, comparou a eficácia de diferentes nanoformulações lipídicas contendo o canabidiol por via intranasal e oral para dor neuropática. Os autores observaram que a solução aquosa contendo essas nanoformulações aumentou o efeito antinociceptivo do CBD em roedores. Foi observado também que pela via nasal a absorção do CBD é aumentada em relação à via oral, indicando que essa via de administração é uma boa alternativa para o uso terapêutico do CBD.⁹

Uma abordagem investigada para viabilizar o desenvolvimento de medicamentos com CBD para uso oral é o uso de formulações com nanoliposferas (NLPs), que são formulações à base de lipídios para entrega de moléculas pouco solúveis em água. Um estudo pré-clínico realizado em 2017 em Israel, comprovou que NLPs contendo canabidiol administrados pela via oral induzem maiores concentrações de CBD no plasma, em comparação ao CBD em solução. Sendo assim, as NLPs podem aumentar a biodisponibilidade oral do CBD, representando uma alternativa para o desenvolvimento de medicamentos à base de CBD para via oral.^{10,11}

Atualmente, alguns medicamentos à base de canabidiol estão aprovados pelas agências reguladoras dos Estados Unidos e União Europeia (FDA e EMEA), como o Sativex® e Epidiolex®. O Sativex® consiste em um spray de

canabinoide oromucoso contendo canabidiol e Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) (1:1). Esse medicamento é utilizado para o tratamento de esclerose múltipla, aliviando os sintomas, entre eles a dor. Já o Epidiolex® é uma solução oral à base de CBD utilizado para o tratamento da síndrome de Dravet (doença genética rara com epilepsia associada). Ambas formulações orais contêm na composição o óleo de gergelim, o qual é responsável por solubilizar os canabinoides presentes no medicamento.

Acessando o clinicaltrials.gov, banco de dados internacional de estudos clínicos, é possível identificar mais de 350 estudos clínicos cadastrados com o canabidiol em diferentes formas farmacêuticas - como spray nasal, solução oral oleosa, supositório comum e vaginal, cápsulas endurecidas, solução inalatória, solução em pó solúvel, creme e cápsulas - o que demonstra o grande potencial terapêutico do canabidiol e ilustra o amplo investimento tecnológico para contornar a baixa biodisponibilidade oral desse composto.

Entretanto, é importante ressaltar que a proibição da comercialização ainda presente em diversos países, entre eles o Brasil, assim como, o preconceito inerente ao uso de produtos derivados da Cannabis, atrapalham o avanço no desenvolvimento de medicamentos com canabidiol. No Brasil, a comercialização do CBD permanece proibida, mas a partir de 2015 o uso compassivo e importação da substância foram autorizados pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), porém, a demanda por CBD continua sendo judicializada.

Referências:

1. Gurgel, Hannah Larissa de Carvalho et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Sociedade* [online]. 2019, v. 28, n. 3, pp. 283-295. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180812>.
2. ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo*, v. 28, n. 2, p. 153-157, jun. 2006. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>
3. CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, p. 314-317, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>
4. Chaves G P. O sistema canabinóide e seu possível papel em processos de neuroproteção e plasticidade: Estudos in vivo e in vitro. Dissertação – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03102008-113207/publico/GabrielaPenaChaves_Mestrado.pdf
5. Britch, S.C., Babalonis, S. & Walsh, S.L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology* 238, 9–28 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>

-
6. Urits I, Gress K, Charipova K, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):463-477. doi:10.1016/j.bpa.2020.06.004
 7. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8870. Published 2020 Nov 23. doi:10.3390/ijms21228870
 8. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med.* 2020;132(1):56-61. doi:10.1080/00325481.2019.1685298
 9. Matarazzo AP, Elisei LMS, Carvalho FC, et al. Mucoadhesive nanostructured lipid carriers as a cannabidiol nasal delivery system for the treatment of neuropathic pain. *Eur J Pharm Sci.* 2021;159:105698. doi:10.1016/j.ejps.2020.105698
 10. Cherniakov I, Izgelov D, Domb AJ, Hoffman A. The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. *Eur J Pharm Sci.* 2017;109:21-30. doi:10.1016/j.ejps.2017.07.003
 11. Stella, B., Baratta, F., Della Pepa, C. et al. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs* 81, 1513–1557 (2021). Doi: 10.1007/s40265-021-01579-x

* Aluna de Mestrado da FIOCRUZ-BA - disciplina da Pós-Graduação

** Aluna de Doutorado da FIOCRUZ-BA - disciplina da Pós-Graduação