

## O USO DO CANABIDIOL APLICADO NA ESTÉTICA DA PELE

### THE USE OF CANNABIDIOL APPLIED IN SKIN AESTHETICS

Izadora Rodrigues Maciel

Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da vida, Curso de Biomedicina. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

\*Autor correspondente: izadorarmaciel@icloud.com

#### Resumo:

A *Canabbis sativa*, conhecida popularmente como maconha, vem sendo usada como recurso medicinal por diversos povos há séculos, já foi usada para tratar da insônia à tuberculose, entre outras. Nos últimos anos diversos países tem descriminalizado o uso da cannabis e liberado seu uso para fins medicinais, ou até mesmo a liberado para fins recreativos. Alguns países permitem o cultivo e a venda da erva, como por exemplo o Uruguai, que foi o primeiro país a legalizar o plantio, a comercialização e a distribuição da maconha, e a Coreia do Norte, onde a erva não é considerada como droga, logo, não há punições para seu cultivo, venda ou distribuição. O canabidiol isolado é destituído dos demais efeitos típicos da planta e possui diversas propriedades, entre elas a ação antioxidante e anti-inflamatória. O efeito antioxidante do CBD (canabidiol) dificulta alterações na estrutura e função da membrana celular e ajuda na viabilidade celular sob circunstâncias oxidativas. Além disso, o CBD, ao se comunicar com o receptor de canabinóide de membrana CB2, diminui a inflamação significativamente ao reduzir o nível de TNF (Fator de Necrose Tumoral). Além disso o CBD também possui ácidos graxos que influenciam a atividade hormonal e estimulam a imunidade das células, uma quantidade considerável desses ácidos graxos traz suavidade da pele.

Palavras chave: Canabbis, pele, canabidiol, antioxidante, anti-inflamatório, propriedades e benefícios;

#### Abstract:

*Cannabbis sativa*, popularly known as marijuana, has been used as a medicinal resource by several people for centuries, it also has been used to treat from insomnia to tuberculosis, among others. In recent years, several countries have decriminalized the use of cannabis and released its use for medicinal purposes, or even released it for recreational

purposes. Some countries allow the cultivation and sale of the herb, such as Uruguay, which was the first country to legalize the planting, marketing and distribution of marijuana, and North Korea, where the herb is not considered a drug, therefore, there are no penalties for its cultivation, sale or distribution. Cannabidiol alone is devoid of the other typical effects of the plant and has several properties, including antioxidant and anti-inflammatory action. The antioxidant effect of CBD hampers changes in the structure and function of the cell membrane and helps in cell viability under oxidative circumstances. In addition, CBD, communicating with the CB2 membrane cannabinoid receptor, significantly reduces inflammation by reducing the level of TNF. In addition, CBD also has fatty acids that influence hormonal activity and stimulate cell immunity, a considerable amount of these fatty acids brings smoothness to the skin.

Keywords: Cannabis, skin, cannabidiol, antioxidant, anti-inflammatory, properties and benefits;

### Introdução:

A *Canabbis sativa*, conhecida popularmente como maconha, vem sendo usada como recurso medicinal por diversos povos há séculos, já foi usada para tratar da insônia à tuberculose, entre outras doenças. Porém atualmente suas propriedades são pouco conhecidas pela maioria da população e seu uso é motivo de discriminação por ser vista por grande parte das pessoas como apenas um entorpecente (1).

Nos últimos anos diversos países tem descriminalizado o uso da cannabis e liberado seu uso para fins medicinais, tais como Portugal e Suíça, ou até mesmo a liberado para fins recreativos, como a Holanda, país em que é proibida a venda, a posse e a produção da planta, porém é permitido o uso em alguns locais específicos, conhecidos como “*coffe shops*”, onde é permitido vender até 5g da erva por pessoa num dia. Alguns países permitem o cultivo e a venda da erva, como por exemplo o Uruguai, que foi o primeiro país a legalizar o plantio, a comercialização e a distribuição da maconha, e a Coreia do Norte, onde a erva não é considerada como droga, logo, não há punições para seu cultivo, venda ou distribuição(2,3).

No organismo o sistema endocanabinóide é compreendido majoritariamente por dois receptores, o receptor CB1 e o receptor CB2. Os ligantes endógenos responsáveis por estes receptores tem origens lipídicas derivadas do ácido araquidônico são sintetizados sob demanda e removidos da fenda sináptica por hidrólise. Existem dois principais endocanabinóides estudados atualmente, são esses, a anandamida (ANA) e o 2-araquidonil glicerol (2-AG). O estímulo do CB1 diminui a excitabilidade neuronal e a liberação de neurotransmissores, por estimular a abertura de canais de potássio, levando à hiperpolarização neuronal, bem como a imobilização de canais de cálcio, que leva à diminuição da exocitose necessária à neurotransmissão. Já, os receptores CB2 estão implicados na regulação da resposta imune, sendo evidente em células apresentadoras de antígenos que são aptos à influenciar o perfil de citocinas, assim definindo em parte seu efeito anti-inflamatório e anti-hipernocéptico (4).

Mais de 750 componentes químicos já foram identificados na planta, entre os mais comuns estão os terpenos, que constituem o óleo essencial da erva e são classificados em: monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, esteroides e compostos nitrogenados (5). Segundo Borielle, 2016, os mono e sesquiterpenoides são os principais responsáveis pelas características organolépticas das variedades de cannabis, sendo os sesquiterpenos, em especial o óxido de cariofileno, frequentemente associados ao odor característico da planta.

Os terpenóides estão presentes em grande quantidade na planta, os monoterpenos são predominantes, os mais conhecidos são: o limoneno, o miraceno e opineno, porém estes perdem a concentração durante o preparo da planta e os sesquiterpenoides ganham maior espaço. O limoneno possui propriedades ansiolíticas, o miraceno possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, sedativas, entre outras, e o opineno, além da ação anti-inflamatória, tem ação broncodilatadora, ação antimicrobiana, de longo espectro e é um inibidor da acetilcolinesterase, ajudando com a memória. Os terpenos em sinergia têm um amplo efeito terapêutico, essa associação de componentes é conhecida como Efeito Comitiva, ou Efeito Entourage, combinação de sinergistas ativos e 'inativos" (6).

O canabidiol (CBD) é um componente abundante da cannabis, representando até 40% do total das substâncias ativas da planta (7). O canabidiol isolado é destituído dos demais efeitos psicoativos típicos da planta, e possui diversas propriedades, entre elas a ação antioxidante e anti-inflamatória. O efeito antioxidante do CBD dificulta alterações na estrutura e função da membrana celular e ajuda na viabilidade celular sob circunstâncias oxidativas. Além disso, o CBD, ao se comunicar com o receptor de canabinóide de membrana CB2, presentes periféricamente em tecidos relacionados a imunidade, diminui a inflamação significativamente ao reduzir o nível de Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ). A pele, ao ser exposta à radiação UVA e UV, é alvo de um processo oxidativo que pode levar a distúrbios no sistema antioxidante, promovendo estresse oxidativo. Esse processo pode alterar por modificações oxidativas os lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (8).

O CBD vem demonstrando diversos benefícios para saúde, e assim vem sendo utilizados em diversos produtos nos últimos anos. De cremes dentais e hidratantes para uso corporal e facial, à shampoos e até lubrificantes íntimos, sendo associado a estética e benefício do corpo todo. Se tratando de cuidados com a pele o canabidiol é um excelente aliado, pois traz consigo diversas propriedades, como as citadas anteriormente, além disso, o CBD possui ácidos graxos que influenciam positivamente nas funções da membrana celular, são esse: ácido linoléico (C18: 2 $\omega$ 6), ácido  $\alpha$ -lino-lenico (C18: 3 $\omega$ 3) e ácido  $\gamma$ -linolênico (C18: 3 $\omega$ 6). Eles aumentam a fluidez e o transporte de eletrólitos. Os ácidos graxos do CBD também influenciam a atividade hormonal e estimulam a imunidade das células, uma quantidade considerável desses ácidos graxos melhora o deslizamento de um creme para a pele e a suavidade da pele(9).

O uso da *Canabis sativa*, popular maconha, ainda é tido como polêmico por grande parte da sociedade, porém a planta traz consigo diversos compostos que, de forma conjunta ou isolada, podem trazer infinitos benefícios ao usuário, um desses compostos é o canabidiol (CBD).

O canabidiol possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, as quais auxiliam na redução do estresse oxidativo e trazem vitalidade para a pele. O CBD pode ser extraído de forma isolada e ser aplicado em diversos produtos de beleza, como hidratantes, séruns, óleos, esfoliantes e cápsulas.

Assim, o objetivo deste trabalho é abordar os benefícios do uso do canabidiol a favor da estética, procurando apresentar as propriedades do canabidiol e suas vantagens quando usadas na pele.

### **Materiais e métodos:**

Este trabalho utilizou artigos por meio de busca eletrônica nas plataformas: Scielo e PubMed. Foram selecionados estudos em inglês e português publicados entre os anos de 2016 a 2021, todos gratuitos. Foram utilizadas as palavras chaves: *canabidiol*, *cannabis*, *antioxidante* e *anti-inflamatório*. Os artigos selecionados tratam sobre as propriedades medicinais do canabidiol e sua propriedade antioxidante e anti-inflamatória na pele.

### **Resultados:**

Foram observados resultados promissores em relação à eficácia da atuação do CBD em processos inflamatórios, como pode-se observar no quadro a seguir.

Quadro 1:

Referência	Objetivo	Forma farmacêutica/Via de administração	Modelo Experimental	Desfecho	Ano	Observação
(10)	Caracterizar o VCE - 004.3, um novo derivado do canabidiol, e estudar suas atividades anti - inflamatórias e antifibróticas.	Injeção (intramuscular)	90 Camundongos Fêmea e Fibroblastos humanos	O VCE-004.3 reduziu a infiltração de células inflamatórias na pele.	2018	O VCE se mostrou um candidato para o desenvolvimento de novas terapias contra diferentes formas de esclerodermia
(11)	Verificar se a atenuação da fase inicial da inflamação pelo canabidiol evita a dor e danos aos nervos na osteoartrite (OA) de rato	administração intra-arterial	Ratos Wistar 150-175g	Estudo mostrou pela primeira vez que a administração local de CBD inibiu a dor e a sensibilização periférica em OA estabelecida..	2017	CBD pode ser uma terapêutica segura para tratar a dor da OA localmente, bem como bloquear as crises inflamatórias agudas que conduzem a progressão da doença e neuropatia articular
(12)	Avaliar o efeito antioxidante e antiinflamatório do canabidiol (CBD sobre o estresse oxidativo e suas consequências no sangue de ratos nus	Gel/ Dérmica	Ratos nus 260-302 g	O CBD pode prevenir distúrbios metabólicos induzidos pela radiação UV não apenas no nível da pele, mas também no corpo como um todo.	2021	Há possibilidade de uso do CBD tanto para fins terapêuticos (neutralizando os efeitos da radiação ultravioleta) quanto para auxiliar em terapias relacionadas a doenças de pele, incluindo câncer.

Referência	Objetivo	Forma farmacêutica/Via de administração	Modelo Experimental	Desfecho	Ano	Observação
(13)	Avaliar o efeito do CBD sobre os mecanismos regulatórios associados ao balanço redox e inflamação em queratinócitos irradiados com UVA e UVB	---	<i>in vitro</i> ( <i>Queratinócitos humanos</i> )	Esses achados sugerem que o CBD ativa o Nrf2 e inibe parcialmente a ativação do NFκB. Esta atividade é suportada por ativadores e inibidores celulares, incluindo mediadores lipídicos, como 4-HNE e 15d-PGJ 2 , cujo nível elevado é uma resposta ao estresse metabólico que acompanha a irradiação UV e o tratamento com CBD e que podem interagir com as vias Nrf2 e NFκB.	2019	
(14)	O canabidiol (CBD) atenua a inflamação e a dor sem efeitos colaterais	Transdérmica/ Gel	54 ratos Sprague-Dawley	Esses estudos demonstram que a administração transdérmica de CBD tem efeitos terapêuticos de longa duração sem efeitos colaterais psicoativos.	2016	
(15)	Investigar o efeito terapêutico do CBD-pomada administrada em doenças crônicas graves da pele e / ou sobre o resultado deles cicatrizes	Dérmica/Pomada	20 pacientes com psoríase, dermatite atópica e cicatrizes resultantes	O tratamento tópico com pomada enriquecida com CBD melhorou significativamente os parâmetros da pele e os sintomas. Nenhuma reação irritante ou alérgica foi documentada durante o período de tratamento.	2019	Sem efeitos colaterais

Referên cia	Objetivo	Forma farmacêutica/Via de administração	Modelo Experimen tal	Desfecho	Ano	Observação
(16)	Atualização sobre os avanços na pesquisa de CBD até o momento e as áreas potenciais de exploração futura.	Gel/ Dérmica	Revisão bibliográfica	Os autores concluem que, embora o potencial terapêutico do CBD para acne, seborréia, eczema / dermatite e função de barreira cutânea seja promissor, estudos mais robustos são necessários para validar totalmente sua eficácia.	2020	
(17).	Revelar as ações biológicas do CBD na glândula sebácea humana	—	sebócitos SZ95 imortalizados humanos	CBD, sem comprometer a viabilidade normalizou a lipogênese patologicamente elevada induzida por agentes “pró-acne”, tanto de maneira quantitativa quanto qualitativa	2014	
(18)	Resumir o conhecimento atual sobre o sistema canabinóide na fisiopatologia da pele, apontando possíveis alvos futuros da terapia	—	revisão bibliográfica	As possibilidades terapêuticas de uso de canabinóides em doenças de pele parecem ser inquestionáveis. Possivelmente, no futuro, os canabinóides serão amplamente aplicados para tratar prurido, doenças inflamatórias da pele e até cânceres de pele.	2009	
(19)	Evidenciar sobre o suposto envolvimento do ECS (sistema endocanabidióide) em certas condições patológicas da pele,	—	Revisão de dados	Coletivamente, parece que a principal função fisiológica da ECS cutânea é controlar constitutivamente a proliferação, diferenciação e sobrevivência adequadas e equilibradas, bem como a	2009	

Referên cia	Objetivo	Forma farmacêutica/Via de administração	Modelo Experiment al	Desfecho	Ano	Observação
	como dermatite alérgica, coceira e dor cutâneas e crescimento de células neoplásicas, são discutidas.			competência imunológica e/ou tolerância, das células da pele.		



A saúde da pele é parte integrante da saúde do ser humano. Alguns trabalhos mostram que os derivados da cannabis podem ser de grande valia para que a saúde da pele e seus sistemas. Os resultados dos estudos de 10 e 11, mostram que o uso de substâncias a base de canabidiol e seus derivados reduzem a resposta inflamatória, atuando através da dessensibilização dos canais iônicos do receptor potencial vanilóide-1 (TRPV1) e a abertura desses canais causa a liberação periférica de neuropeptídeos inflamatórios que promovem inflamação neurogênica e aumento do tráfego de leucócitos nas articulações, diminuindo o rolamento de leucócitos (anti-rolling). Os receptores CB<sub>2</sub> também podem inibir a expressão de P-selectina que é a molécula de adesão responsável pelo rolamento de leucócitos.

Os derivados do CBD, mais especificamente, o VCE-004.3 previne o espessamento dérmico, bem como a infiltração de células inflamatórias e a expressão de citocinas pró-inflamatórias e profibróticas. Pode se observar também que a ativação do PPAR $\gamma$  (regulador da homeostase do tecido conjuntivo) e a modulação do sistema canabinóide pelo VCE-004.3 podem limitar a infiltração de leucócitos e a ativação de macrófagos na pele ((10)).

Alguns outros estudos(17)demonstram que o CBD melhora o aspecto da acne, normaliza a lipogênese patologicamente elevada induzida por agentes “pró-acne”, tanto de forma quantitativa quanto qualitativa (efeito lipostático universal) e proliferação celular suprimida (efeito antiproliferativo), também previne as ações de ativação de TLR ou agentes "pró-acne" para elevar os níveis de citocinas pró-inflamatórias (efeito anti-inflamatório universal). Ademias, os trabalhos (12,13)demosntraram que o usos tópicos de produtos a base de canabidiol são capazes de reduzir o estresse oxidativo causado pela irradiação de UV, demonstrado, e melhora significativa a pele de pacientes portadores de doenças de pele variadas, como citado por (15).

Nos estudos observados o CBD se demonstra promissor como agente de cuidados com a pele, reduzindo a lipogênese aumentada, ativa o Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) e inibe parcialmente a ativação do NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), reduzindo o estresse metabólico da pele, melhorando significativamente seu aspecto.

## **Discussão**

O Cannabidiol é um fitocanabinóide, que não possui efeito psicoativo, e há grande interesse em seu potencial terapêutico para diversos estados patológicos que foram estudados em modelos animais. Possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, entre outras (13). Atualmente, existem diversos receptores conhecidos de CBD, dentre eles os mais bem estudados são os do tipo CB1 R (receptor canabinóide 1) e o CB 2 R (receptor canabinóide 2). O receptor CB1 é predominantemente expresso no sistema nervoso central e em tecidos e células do sistema imunológico, o CB 2 R foi encontrado principalmente em tecidos não neuronais (18).

Os receptores canabinóides são co-localizados com canais pronociceptivos transitórios do receptor potencial vanilóide-1 (TRPV1), *In vitro*, descobriu-se que o CBD é um agonista do TRPV1 e do potencial receptor transitório da anquirina 1 (TRPA1)(11). A ausência ou inibição *in vivo* de TRPA1 resulta em hipersensibilidade mecânica reduzida em modelos animais de inflamação(14). A ausência de TRPV1 *in vivo* reduz o inchaço induzido por inflamação, hipersensibilidade térmica e comportamento nociceptivo, portanto o TRPV1 pode ter papéis importantes na saúde da pele e em certos distúrbios da pele, especialmente naqueles associados à inflamação, dor e coceira (por exemplo, em vários tipos de dermatite (19).

Sabe-se que após a inflamação, há um aumento na expressão de TRPV1, o que leva a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL1- $\alpha$ , IL-6, TNF $\alpha$  e RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) , bem como COX-2 (ciclooxigenase-2) e aumento do tráfego de leucócitos nas articulações. A abertura dos canais iônicos TRPV1 leva à liberação periférica de neuropeptídeos inflamatórios que promovem inflamação neurogênica a elevação do tráfego de leucócitos nas articulações. Desta forma, os efeitos anti-inflamatórios do CBD observados podem ser relacionados à dessensibilização dos canais iônicos do TRPV1, diminuindo assim a inflamação e exercendo o efeito *anti-rolling*. Portanto a dessensibilização do TRPV1 pelo CBD poderia, assim, interromper a progressão da inflamação (11,14).

No entanto há autores que relacionam os efeitos lipostáticos e antiproliferativos do CBD a ativação dos canais iônicos TRPV4 (e não TRPV1 ou TRPV2). Pois os efeitos lipostáticos causados pelo CBD e os sinais de Ca<sup>2+</sup> induzidos não foram influenciados pelos antagonistas específicos de TRPV1, esses efeitos eletrofisiológicos argumentam coletivamente para o envolvimento seletivo do TRPV4 na mediação dos efeitos do CBD. Para validar mais esse conceito, o autor usou o *knockdown* de TRPV1, TRPV2 e TRPV4,

mostrando que o silenciamento de TRPV1 e de TRPV2 não influenciaram significativamente a ação lipostática do CBD. Em contraste, o *knockdown* específico do TRPV4 foi capaz de evitar esse efeito do CBD. Coletivamente, esses dados confirmam que o CBD ativa o TRPV4 e que esse canal iônico medeia seletivamente sua ação lipostática (17).

Além das propriedades anti-inflamatórias, o CBD mostra ser eficiente contra o estresse oxidativo causado pela exposição aos raios UVB e UVA. A radiação UVA e UVB têm diferentes efeitos nas células da pele, mas causam de forma semelhante um desequilíbrio redox com uma mudança para a oxidação. Isso é produto da elevação da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que em condições fisiológicas estão envolvidas na sinalização celular, mas no caso de superprodução também pode levar a danos celulares. O cannabidiol neutraliza as mudanças no equilíbrio redox, modificando o nível/atividade de compostos pró-oxidantes e antioxidantes. Observa-se que o CBD regula indiretamente a ativação de receptores canabinóides envolvidos na regulação dos níveis de ROS e TNF- $\alpha$  e, dessa forma, esse fitocanabinóide diminui tanto o desequilíbrio redox quanto os processos inflamatórios (12,13).

A irradiação de queratinócitos com UV não só altera a atividade e o nível de antioxidantes, mas também a expressão e atividade transcricional de Nrf2 e NF $\kappa$ B, dois fatores de transcrição cuja atividade biológica depende um do outro e que participam da modulação do desequilíbrio redox e da inflamação. A radiação UVA e UVB aumenta expressão de NF $\kappa$ B, enquanto o tratamento com CBD de forma parcial, reduziu significativamente esse aumento. O uso do CBD aumentou a expressão de Nrf2, fator responsável pela transcrição de proteínas citoprotetoras (13).

Foi demonstrado por (13) que o CBD é um antioxidante mais forte do que o  $\alpha$ -tocoferol e o ácido ascórbico, e em várias doenças o CBD reduz a intensidade da geração de ROS e a formação de estresse oxidativo, o que diminui os mediadores lipídicos. Além disso aplicação de CBD na pele irradiada com UV levou à redução nos níveis dos produtos de peroxidação lipídica após a radiação UVB e auxiliou na prevenção parcial da peroxidação de PUFA (ácidos graxos poliinsaturados) presentes nos lipídios, o que pode levar à fragmentação oxidativa para formar aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (12).

Observou-se também que em queratinócitos tratados com CBD, tiveram os níveis de ROS e mediadores lipídicos diminuídos, desta forma a tiorredoxina (Trx) e a atividade da Trx redutase foram aumentados. O sistema de tiorredoxina pode reduzir os resíduos de

cisteína oxidada em Keap1, um inibidor do citosol de Nrf2. Esse sistema é composto pela Txr e Txr redutase, e tem em seu sítio ativo uma selenocisteína altamente reativa que é suscetível ao ataque oxidativo (principalmente por ROS) ou eletrofílico. Isso o torna um excelente marcador do estado redox da célula (13).

O CBD apresentou uma abordagem promissora em todos os trabalhos estudados, demonstrando um potencial efeito redutor em processos inflamatórios da pele, o que melhora a aparência acneica, e capacidade de proteção e prevenção contra o estresse oxidativo causado pela exposição aos raios UV, melhorando aspecto geral da pele. Há necessidade de mais trabalhos e pesquisas relacionados às propriedades e os benefícios do CBD, porém na estética já podemos observar indícios de que o CBD é seguro e apresenta excelentes resultados.

#### Referências:

1. De Carvalho Gurgel HL, Lucena GGC, De Faria MD, De Azevedo Maia GL. Therapeutic use of cannabidiol: The lawsuit in the state of pernambuco, Brazil. Saude e Soc. 2019 Jul 1;28(3):283–95.
2. Bortolai JS. Instituto de Educação Ofélia Fonseca. 2018;
3. Silva TH do ES, Sousa ÁAD de, Roquette MLST, Baldo T de OF. A legalização da maconha e os impactos na sociedade brasileira. Humanidades. 2017;6(2):1–21.
4. Javornik M de Á, Buffon A, Heymanns AC. Participação dos receptores canabinóides CB1 e CB2 periféricos no efeito antihipernociceptivo da gabapentina no modelo de dor neuropática induzida por ligadura parcial do nervo isquiático em camundongos. Curso Grad em Med Univ do Sul St Catarina (UNISUL), Bras [Internet]. 2018;1(69):5–24. Available from: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9284>
5. Borille Tassi B. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE FARMÁCIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA PLANTA CANNABIS SATIVA L. A PARTIR DE SEMENTES APREENDIDAS PELA POLÍCIA FEDERAL NO ESTADO DO RIO GRANDE D SUL. 2016.
6. Cardoso SR. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA MESTRADO PROFISSIONAL FARMACOLOGIA CLÍNICA.
7. Schier A. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. Rev Bras Psiquiatr. 2011;34:7.
8. Gęgotek A, Atalay S, Rogowska-Wrzesińska A, Skrzydlewska E. The effect of cannabidiol on UV-induced changes in intracellular signaling of 3D-cultured skin

- keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 1;22(3):1–17.
9. Vogl CR, Mölleken H, Lissek-Wolf G, Surböck A, Kobert J. Hemp (*Cannabis sativa* L.) as a resource for green cosmetics: Yield of seed and fatty acid compositions of 20 varieties under the growing conditions of organic farming in Austria. Vol. 9, *Journal of Industrial Hemp.* 2004. p. 51–68.
  10. Carmen DR, Cantarero I, Palomares B, All. E. VCE-004.3, a cannabidiol aminoquinone derivative, prevents bleomycin-induced skin fibrosis and inflammation through PPAR $\gamma$ - and CB2 receptor-dependent pathways. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018;175. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135789/>
  11. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis No Title. *lippincott williams & wilkins* [Internet]. 2017;158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690292/>
  12. Biernacki M, Brzóška MM, Markowska A, Gałżyn-Sidorczuk M, Cylwik B, Gęgotek A, et al. Oxidative stress and its consequences in the blood of rats irradiated with uv: Protective effect of cannabidiol. *Antioxidants.* 2021;10(6).
  13. Jastrząb A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells.* 2019;8(8).
  14. Hammell DC, L.P. Z, Abshire SM. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis No Title. *Dep Heal Hum Serv* [Internet]. 2016; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851925/>
  15. Palmieri B, Laurino C, Vadala M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter.* 2019;170(2):E93–9.
  16. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) for skin health and disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:927–42.
  17. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* 2014;124(9):3713–24.
  18. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - A possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol.* 2009;18(8):669–79.
  19. Bíró T, Tóth BI, 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;30(8):411–20.