



PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, FARMACOCINÉTICAS E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS DO FITOCANABINÓIDE CANABIGEROL

PHYSICOCHEMICAL, PHARMACOKINETIC AND BIOMEDICAL APPLICATIONS OF THE PHYTOCANNABINOID CANABIGEROL

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS, FARMACOCINÉTICAS Y APLICACIONES BIOMÉDICAS DEL FITOCANNABINOIDE CANNABIGEROL



<https://doi.org/10.56238/levv16n54-027>

Data de submissão: 06/10/2025

Data de publicação: 06/11/2025

Karen Isabela Cardoso de Sousa

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: knisabela1234@gmail.com

Thais Neta de Sousa

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: tayssousa880@gmail.com

Stéfano Araújo Ferreira

Graduando em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: stefanoferreira@hotmail.com

Rayane Rodrigues Lima Linhares

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: rayanerodrigues26lima@gmail.com

Tasiane Araújo de Carvalho

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: Tasisaraajo@gmail.com

Karine Suelle Alves Pinheiro

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Instituição de Ensino Superior de Teresina – IEST

E-mail: Karinesuellealves23@gmail.com

Bianca de Sousa Leal
Mestre em Farmacologia
Instituição: Universidade Federal do Piauí
E-mail: lealbiancasat@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1366-8742>

Lara Priscila Freitas Ferreira
Mestre em Farmacologia
Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI)
E-mail: Larapff@gmail.com

RESUMO

O canabigerol (CBG), um fitocanabinoide não psicoativo da *Cannabis sativa*, emerge como um agente terapêutico de grande versatilidade, possuindo um perfil farmacológico distinto do CBD e do THC devido à sua interação específica com os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide. Este estudo empregou uma abordagem dupla, integrando uma análise *in silico* das propriedades do CBG com uma revisão integrativa de suas aplicações biomédicas. A análise computacional, realizada com as ferramentas PreADMET e SwissADME, revelou um perfil farmacocinético promissor, caracterizado por alta lipossolubilidade ($\text{Log P}=+5,74$), excelente biodisponibilidade oral (93,71%) e adequação às regras de semelhança a fármacos. O CBG demonstrou alta probabilidade de penetrar no sistema nervoso central e um perfil de segurança inicial favorável, sendo predito como não mutagênico e não carcinogênico. Os resultados *in silico* encontram forte correlação com as evidências da revisão integrativa, que compilou estudos pré-clínicos e clínicos. A previsão de alta absorção e ação no SNC sustenta os efeitos ansiolíticos e de modulação do humor observados em humanos e modelos animais. A interação prevista com receptores citoplasmáticos e acoplados à proteína G (GPCRs) fornece uma base mecanicista para seu amplo espectro de atividades, que inclui ações analgésicas (como a redução da dor neuropática), anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais e até mesmo antitumorais, conforme documentado na literatura. A convergência entre os dados preditivos e as evidências experimentais valida o potencial do CBG e demonstra que as ferramentas computacionais são fundamentais para guiar o desenvolvimento racional de formulações farmacêuticas seguras e eficazes baseadas neste canabinoide, otimizando seu caminho desde a bancada do laboratório até a aplicação clínica.

Palavras-chave: Plantas Medicinais. *Cannabis*. Canabinoides. Desenho de Fármacos. Toxicidade.

ABSTRACT

Cannabigerol (CBG), a non-psychoactive phytocannabinoid from *Cannabis sativa*, emerges as a highly versatile therapeutic agent, possessing a pharmacological profile distinct from CBD and THC due to its specific interaction with CB1 and CB2 receptors of the endocannabinoid system. This study employed a dual approach, integrating an *in silico* analysis of CBG properties with an integrative review of its biomedical applications. Computational analysis, performed using PreADMET and SwissADME tools, revealed a promising pharmacokinetic profile, characterized by high lipophilicity ($\text{Log P}=+5.74$), excellent oral bioavailability (93.71%), and adherence to drug similarity rules. CBG demonstrated a high probability of penetrating the central nervous system and a favorable initial safety profile, being predicted to be non-mutagenic and non-carcinogenic. The *in silico* results strongly correlate with the evidence from the integrative review, which compiled preclinical and clinical studies. The predicted high absorption and action in the CNS supports the anxiolytic and mood-modulating effects observed in humans and animal models. The predicted interaction with cytoplasmic and G protein-coupled receptors (GPCRs) provides a mechanistic basis for its broad spectrum of activities, which includes analgesic (such as the reduction of neuropathic pain), anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, and even antitumor actions, as documented in the literature. The convergence between predictive data and experimental evidence validates the potential of CBG and demonstrates that computational tools are fundamental to guiding the rational development of safe and effective

pharmaceutical formulations based on this cannabinoid, optimizing its path from the laboratory bench to clinical application.

Keywords: Medicinal Plants. *Cannabis*. Cannabinoids. Drug Design. Toxicity.

RESUMEN

El cannabigerol (CBG), un fitocannabinoide no psicoactivo de la *Cannabis sativa*, se perfila como un agente terapéutico altamente versátil, con un perfil farmacológico distinto al del CBD y el THC debido a su interacción específica con los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide. Este estudio empleó un enfoque dual, integrando un análisis *in silico* de las propiedades del CBG con una revisión integrativa de sus aplicaciones biomédicas. El análisis computacional, realizado con las herramientas PreADMET y SwissADME, reveló un perfil farmacocinético prometedor, caracterizado por una alta lipofilicidad ($\text{Log P} = +5,74$), una excelente biodisponibilidad oral (93,71 %) y el cumplimiento de las reglas de similitud de fármacos. El CBG demostró una alta probabilidad de penetrar el sistema nervioso central y un perfil de seguridad inicial favorable, con una predicción de no mutagenicidad ni carcinogenicidad. Los resultados *in silico* se correlacionan fuertemente con la evidencia de la revisión integrativa, que recopiló estudios preclínicos y clínicos. La alta absorción y acción previstas en el SNC respaldan los efectos ansiolíticos y moduladores del estado de ánimo observados en humanos y modelos animales. La interacción prevista con receptores citoplasmáticos y acoplados a proteínas G (GPCR) proporciona una base mecanística para su amplio espectro de actividades, que incluye acciones analgésicas (como la reducción del dolor neuropático), antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales e incluso antitumorales, tal como se documenta en la literatura. La convergencia entre los datos predictivos y la evidencia experimental valida el potencial del CBG y demuestra que las herramientas computacionales son fundamentales para guiar el desarrollo racional de formulaciones farmacéuticas seguras y eficaces basadas en este cannabinoide, optimizando su traslación desde el laboratorio hasta la aplicación clínica.

Palabras clave: Plantas Medicinales. *Cannabis*. Cannabinoides. Diseño de Fármacos. Toxicidad.

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos é um decurso complexo e um desafio constante para a ciência, visto que, muitas vezes, durante as investigações, poucas moléculas avançam para as fases posteriores de estudo (Fernandes, 2017). Nesse âmbito, os estudos *in silico* ganharam notoriedade por desempenhar relevante atribuição na previsão da farmacocinética/farmacodinâmica para a seleção de moléculas promissoras (Idakwo *et al.*, 2018).

O canabigerol (CBG), um fitocanabinoide encontrado na *Cannabis sativa*, surgiu como um agente terapêutico promissor com uma gama diversificada de aplicações potenciais (Li *et al.*, 2024). Ainda que o THC e o CBD tenham sido mais amplamente estudados do que o CBG, provavelmente porque representem apenas 10% da fração canabinoide na planta de cannabis, nos últimos anos, o CBG tem ganhado maior atenção em decorrência dos potenciais benefícios à saúde (Aqawi *et al.*, 2021; Kogan *et al.*, 2021; Lah *et al.*, 2021; Sepulveda *et al.*, 2022).

Justifica-se o estudo do canabigerol (CBG) devido ao seu perfil distinto em comparação ao canabidiol (CBD) e ao tetrahidrocannabinol (THC). Embora o CBD e o THC sejam os canabinoides mais investigados e utilizados, o CBG, como canabinoide precursor, possui propriedades únicas que merecem relevância. O CBG não é psicoativo, como o THC, e, ao mesmo tempo, possui efeitos terapêuticos potenciais que se destacam por seu mecanismo de ação específico nos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide. Pesquisas apontam que o CBG pode ter propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras, analgésicas, antibacterianas, com implicações significativas no tratamento de doenças neurodegenerativas, glaucoma e infecções resistentes a antibióticos. Ademais, o CBG pode interagir de maneira diferenciada com outros canabinoides, potencializando ou modulando os efeitos terapêuticos de CBD e THC (Aqawi *et al.*, 2021; Jastrzab *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2024).

Dessa forma, torna-se relevante a análise *in silico* do CBG, a fim de fornecer subsídios para estudos subsequentes no desenvolvimento de novas terapias e uma compreensão mais profunda da complexa biologia dos canabinoides, otimizando as aplicações biomédicas.

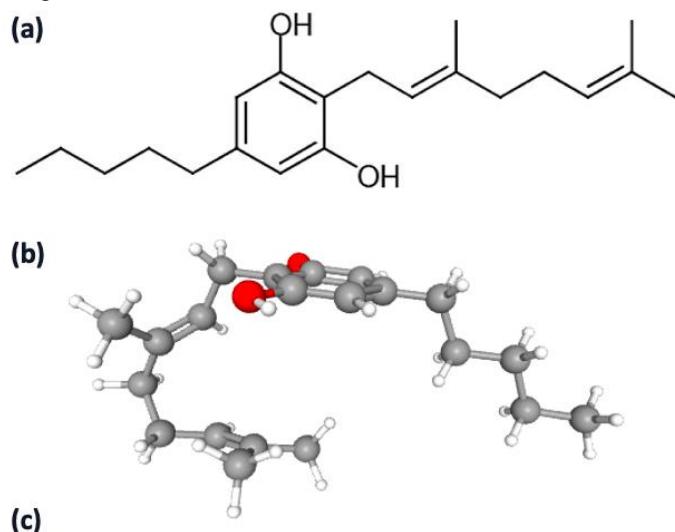
O objetivo do estudo foi determinar o potencial farmacológico e terapêutico do canabigerol (CBG) mediante uma abordagem integrada, que combina a predição das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e de toxicidade por meio de análise *in silico* com a compilação e realizar uma análise crítica das evidências científicas existentes sobre suas aplicações biomédicas em modelos experimentais e clínicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANÁLISE *IN SILICO*

As estruturas 2D, 3D e a representação química com caracteres normais (ASCII), denominada de SMILE (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) da molécula do canabigerol (CBG) são expostas na Figura 1 abaixo. Tais parâmetros foram utilizados para a análise *in silico* de ADMET (Absorção, distribuição, metabolismo, excreção/toxicidade) e a predição de alvos foram extraídas da base de dados *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figura 1 – Estruturas moleculares 2D, 3D e SMILE do CBG.



CCCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)C/C=C(\C)/CCC=C(C)C)O

Legenda: (a) = estrutura 2D; (b) = estrutura 3D; (c) = SMILE.

Fonte: autoria própria.

Para a predição das propriedades físico-químicas (lipofilicidade - logP, peso molecular, área de superfície polar, número de doadores e acetores de ligações de hidrogênio, número de ligações rotativas e solubilidade em água), parâmetros farmacocinéticos (ADMET) e de similaridade às drogas (regras de *Lipinski*, *CMC like*, *MDDR like*, *Leadlike* e *WDI like*), fez-se uso dos softwares *PreADMET* (<https://preadmet.bmdrc.kr/>) e *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>), com dados complementares que são expostos no Radar de Biodisponibilidade e no *BOILED-Egg*. Com a finalidade de antever os possíveis alvos macromoleculares do CBG, foi utilizado o programa *SwissTargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>).

No tocante aos parâmetros metabólicos, pode-se verificar se o canabinoide sofre metabolismo de 1^a passagem e se promove inibição da enzima citocromo P450 (CYP). Os modelos matemáticos utilizados *in silico* detectaram resultados correlacionados à mutagenicidade, considerando o teste de Ames e fizeram outras análises para predizer seu potencial carcinogênico.

Para a predição da mutagenicidade, foram usadas várias cepas da bactéria *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100 e TA1535) (Ames et al., 1972; Mortelmans e Zeiger, 2000). A predição do

potencial carcinogênico das substâncias em roedores (*Rodent Carcinogenicity*) foi realizada com base nos dados do *National Toxicology Program* (NTP) e do *Food and Drug Administration* (FDA) (Dolabela et al., 2018). Com relação à ecotoxicidade aguda, foram averiguadas as concentrações máximas aceitáveis para *Daphnia* sp., *Pimephales promelas*, *Oryzias latipes*, bem como a inibição do crescimento em algas. Ademais, investigou-se também a classificação do risco cardiotóxico do composto com base na inibição para o gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG).

2.2 REVISÃO INTEGRATIVA

A presente pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de compilar, analisar e sintetizar evidências científicas sobre as aplicações biomédicas do canabigerol (CBG) em modelos experimentais *in vitro*, *in vivo* e clínicos.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO, abrangendo o período de 2021 a 2025, utilizando termos controlados (MeSH) e descritores livres relacionados ao CBG e suas aplicações terapêuticas, como “Cannabigerol”, “CBG”, “Medical Applications”, “Therapeutics”, “Neuroprotection”, “Anti-inflammatory”, “Pain Management” e “Antiviral Activity”.

A combinação dos termos foi realizada com operadores booleanos, como em (“Cannabigerol” OR “CBG”) AND (“Therapeutics” OR “Biomedical applications” OR “Medical”). Foram incluídos estudos originais publicados em inglês, português ou espanhol que abordassem os efeitos biomédicos do CBG isolado, em combinação com outros canabinoides ou em formulações derivadas, contemplando ensaios clínicos, pré-clínicos e estudos *in vitro*. Foram excluídos estudos de revisão, meta-análises, comentários, editoriais e pesquisas que não isolassem ou não detalhassem o CBG.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores de forma independente, inicialmente por triagem de títulos e resumos e posteriormente por leitura integral dos textos completos, com divergências resolvidas por consenso ou intervenção de um terceiro revisor. Dos estudos incluídos, foram extraídas informações padronizadas sobre autor e ano de publicação, tipo de estudo, modelo experimental, principais efeitos biológicos do CBG e conclusões dos autores.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, permitindo identificar padrões, lacunas de conhecimento e potenciais aplicações terapêuticas do CBG, incluindo efeitos ansiolíticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores, anticancerígenos e antivirais, bem como seu potencial em combinação com outros canabinoides.

3 RESULTADOS

3.1 DADOS *IN SILICO*

Os dados da análise *in silico* revelaram as características físico-químicas, o perfil farmacocinético e predição de similaridade à droga do CBG (Tabela 1). Em relação aos aspectos físico-químicos, o CBG apresenta peso molecular de 316,48 g/mol, mostrou-se bastante lipossolúvel ($\text{Log P}=+5,74$), moderadamente hidrossolúvel ($\text{Log S}=-6,08$), possui 9 ligações rotativas, apresentou número de 2 grupos doadores e 2 aceptores de hidrogênio, a fração de carbonos sp^3 foi de 0,52, refratividade molar de 101,96 e tensão em área de superfície polar (TSPA) de 40,46 \AA^2 .

No que concerne aos parâmetros farmacocinéticos, o CBG revelou excelente capacidade de absorção intestinal humana (93,71%) e baixa permeabilidade em células renais caninas *Madin-Darby* - MDCK (0,2911) e em adenocarcinoma epitelial humano - Caco-2 (48,2 nm/s), além de possuir um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (100%). O CBG apresentou também razão de concentração comparativa no cérebro e plasma de 14,06, repercutindo em uma ótima penetração na barreira hematoencefálica. O composto exibiu permeabilidade cutânea de -0,636 e não foi capaz de inibir a glicoproteína-P. Em relação ao metabolismo, o composto se mostrou como inibidor das enzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 (Tabela 1).

Quanto à predição de similaridade a drogas (*druglikeness*), a Tabela 1 expôs que o CBG se classificou como “semelhante à droga” na regra de *Lipinski*, intermediário pela regra do *Modern Drug Data Report* (MDDR like) e desqualificado neste parâmetro pela regra Leadlike, pelo banco de dados *Comprehensive Medicinal Chemistry* (CMC) - CMC like e pelo *World Drug Index* (WDI like).

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e semelhança a drogas do CBG.

Propriedades	Itens	Resultados
Físico-químicas	Peso molecular (g/mol)	316,48
	Hidrossolubilidade (Log S)	-6,08
	Lipossolubilidade (Log P ; XLog P3)	+5,74; +7,42
	Nº de ligações rotativas	9
	Nº de doadores de ligações de hidrogênio	2
	Nº de aceptores de ligações de hidrogênio	2
	Fração de carbonos sp^3	0,52
	Refratividade molar	101,96
Farmacocinéticas	Tensão em área de superfície polar (\AA^2)	40,46
	Absorção intestinal humana (%)	93,71
	Coeficiente de permeabilidade em Caco-2 (nm/s)	48,20
	Coeficiente de permeabilidade em MDCK (nm/s)	0,2911
	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	100,00
	Penetração na barreira hematoencefálica	14,06
	Permeabilidade cutânea (cm/s)	-0,636
	Substrato da glicoproteína-P	Não
Predição de semelhança a drogas	Inibição da CYP1A2	Sim
	Inibição da CYP2C19	Sim
	Inibição da CYP2C9	Não
	Inibição da CYP3A4	Sim
	Regra de <i>Lipinski</i>	Qualificado
	Regra CMC <i>Like</i>	Violado
	Regra MDDR <i>Like</i>	Intermediário

Regra LEAD Like	Desqualificado
Regra WDI Like	Desqualificado

Fonte: autoria própria.

A Tabela 2 exibe o perfil de toxicidade do CBG, onde não se percebe capacidade mutagênica e carcinogênica do composto. Na avaliação de toxicidade aguda em organismos aquáticos, evidenciou-se que as concentrações máximas toleráveis pelas espécies *Daphnia* sp., *Pimephales promelas*, *Oryzias latipes* foram de 0,0039mg/L, 1,65447e-005 e de 2,89705 e-005 mg/L, respectivamente. Ademais, CBG também apresentou baixo risco de toxicidade cardiovascular pela inibição do gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG).

Tabela 2 – Predição in silico da toxicidade do CBG.

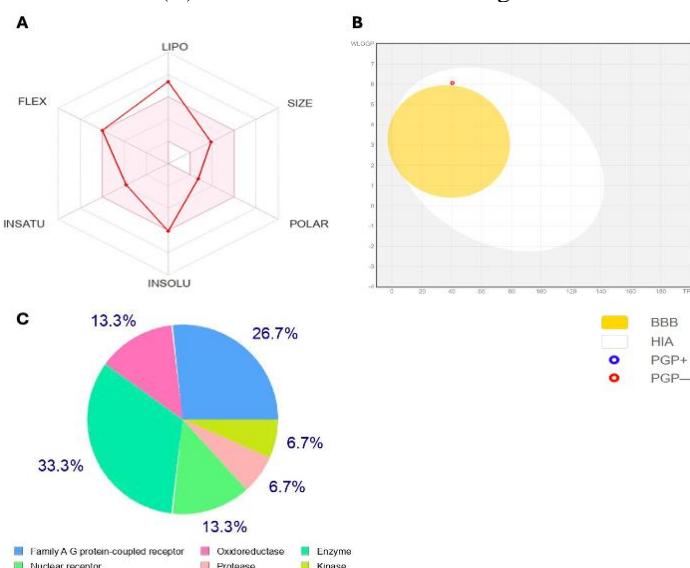
Parâmetros	Resultados
Teste de Ames	Não mutagênico
Teste de Carcinogenicidade (ratos e camundongos)	Não carcinogênico
Toxicidade aguda em <i>Daphnia</i> sp.	$C_{máx}$ aceitável: 0,0039 mg/L
Toxicidade aguda em <i>Pimephales promelas</i>	$C_{máx}$ aceitável: 1,65447e-005 mg/L
Toxicidade aguda em <i>Oryzias latipes</i>	$C_{máx}$ aceitável: 2,89705 e-005 mg/L
Inibição do crescimento em algas	0,0011 mg/L
Inibição do gene hERG	Baixo risco

$C_{máx}$ = concentração máxima.

Fonte: autoria própria.

A Figura 2A demonstra um diagrama correspondente ao perfil adequado da biodisponibilidade oral do CBG. A zona colorida revela-se como a área físico-química adequada, conforme o software, configurando uma ótima biodisponibilidade oral, atendendo aos parâmetros de tamanho (SIZE), polaridade (POLAR), insolubilidade (INSOLU), insaturações (INSATU) e flexibilidade (FLEX).

Figura 2 – Propriedades físico-químicas in silico do CBG conforme o (A) radar de biodisponibilidade; (B) BOILED-Egg e (C) classes dos alvos farmacológicos.



Legenda: BBB= Barreira hematoencefálica; HIA= Absorção intestinal humana; PGP= glicoproteína-P.

Fonte: autoria própria.

A Figura 2B já expõe a análise pelo BOILED-Egg e aponta que o CBG por estar na região amarela, apresenta boa absorção intestinal e excelente poder de acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC). Contudo, não se mostrou como substrato da glicoproteína-P, devido à indicação do ponto vermelho (PGP-). Com relação aos possíveis e melhores alvos da molécula, a Figura 2C reconhece os receptores citoplasmáticos (33,3%) e receptores acoplados à proteína G (26,7%) como os majoritários. Com uma menor frequência, também foram encontrados: oxidorredutases, proteases, proteínas cinases e receptores enzimáticos.

3.2 REVISÃO INTEGRATIVA

Com base nos resultados apresentados no Quadro 1, observa-se que o canabigerol (CBG) exibe uma ampla gama de propriedades biomédicas. Os estudos documentam sua eficácia no alívio de sintomas psicoafetivos, com a redução da ansiedade e a melhoria do humor e do estresse agudo. Adicionalmente, são relatadas suas ações analgésicas, com a redução de sinais de dor e da hipersensibilidade mecânica induzida por quimioterapia, bem como a atenuação de sintomas de abstinência.

Evidenciam-se também propriedades antibacterianas significativas, atividade antioxidante e efeitos benéficos na função imunológica. Em modelos de doença metabólica e inflamatória, o CBG e seus derivados demonstram efeitos anti-inflamatórios e redução do ganho de peso. Na área oncológica, observa-se a inibição do crescimento tumoral e o aumento da apoptose em terapia combinada, bem como um potencial antiviral através do bloqueio da fusão celular viral.

Quadro 1. Aplicações biomédicas do canabigerol.

Autor/Ano	Título resumido	Tipo de estudo	Modelo	Principais resultados
Cuttler et al., 2024	Efeitos agudos do CBG em ansiedade, estresse e humor	Clínico	Humanos	CBG reduziu níveis de ansiedade e melhorou indicadores de humor e estresse agudo
Perez et al., 2022	Avaliação in vitro e clínica do CBG produzido por levedura	In vitro / In vivo	Células humanas e ensaios clínicos	CBG produzido por levedura mostrou atividade antioxidante e efeitos positivos na função imunológica
Classen et al., 2024	CBG e CBL bloqueiam fusão celular do SARS-CoV-2	In vitro	Linhagens celulares	CBG e CBL impediram a fusão celular viral, sugerindo potencial antiviral
Carone et al., 2024	Efeitos comportamentais de formulações ricas em CBG e CBD	In vivo	Camundongos	Fórmulas com CBG+CBD melhoraram parâmetros comportamentais, reduzindo ansiedade e dor
Hayduk et al., 2024	Efeitos do CBG isolado e combinado ao CBD em dor e abstinência	In vivo	Camundongos	CBG isolado e combinado reduziu sinais de dor e sintomas de abstinência
Sepulveda et al., 2022	CBG reduz hipersensibilidade mecânica induzida por quimioterapia	In vivo	Camundongos	CBG diminuiu significativamente a hipersensibilidade mecânica induzida por quimioterapia

Kogan et al., 2021	Novos derivados de CBG com ação anti-inflamatória e antiobesidade	In vitro / In vivo	Células e modelos animais	Derivados de CBG mostraram efeitos anti-inflamatórios e redução de ganho de peso
Lah et al., 2021	CBG em terapia combinada para glioblastoma	In vitro / In vivo	Linhagens celulares e modelos murinos	CBG em combinação com quimioterapia reduziu crescimento tumoral e aumentou apoptose
Aqawi et al., 2021	Propriedades antibacterianas do CBG contra <i>Streptococcus mutans</i>	In vitro	Células bacterianas	CBG apresentou atividade antibacteriana significativa contra <i>S. mutans</i>

Fonte: autoria própria.

4 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novos agonistas de receptores canabinoides representa uma área de crescimento contínuo no cenário farmacognóstico, embora a elucidação abrangente dos dados físicos-químicos e farmacocinéticos para novas substâncias psicoativas permaneça insatisfatória (Brandon et al., 2024).

As previsões de absorção intestinal humana (HIA) realizadas *in silico* pela ferramenta PreADMET indicaram uma absorção de 100% para o candidato a fármaco em estudo, o canabigerol (CBG), demonstrando seu potencial para uma excelente absorção intestinal (Yee, 1997). Esse parâmetro de HIA, derivado da soma da biodisponibilidade e da absorção calculadas a partir da excreção urinária, biliar e fecal (Zhao et al., 2001), é considerado essencial para a triagem de candidatos a fármacos, permitindo prever sua via de administração e eficácia terapêutica (Miteva et al., 2006; Vistoli, Pedretti & Testa, 2008). A elevada absorção intestinal prevista para o CBG está intimamente associada ao seu coeficiente de partição óleo-água (Log P), que confere alta lipossolubilidade à molécula, favorecendo sua passagem através das membranas biológicas por difusão passiva.

A avaliação das propriedades do CBG com base na Regra de Lipinski, um parâmetro que correlaciona estruturas químicas com atividades biológicas, revelou sua conformidade com todos os critérios estabelecidos. Com o intuito de orientar a seleção de novas entidades químicas com perfil farmacêutico favorável, a regra estabelece que uma molécula deve possuir peso molecular (PM) ≤ 500 , até 10 aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) e até 5 doadores de ligação de hidrogênio (HBD) para apresentar adequada permeabilidade em membranas e absorção passiva no intestino (Lagorce et al., 2017; Lipinski et al., 1997). O CBG atendeu a todos esses requisitos, indicando um perfil molecular promissor.

Os testes *in silico* também previram que o CBG possui alta absorção no que se refere à penetração da barreira hematoencefálica (BBB), sendo consequentemente classificado como farmacologicamente ativo no sistema nervoso central (SNC) (Zhao et al., 2001). Essa característica é de grande relevância em estudos de ADMET, fornecendo informações cruciais para o desenvolvimento de fármacos que atuam no SNC, influenciando seu perfil de ligação a proteínas plasmáticas, sua

disposição no organismo e sua eficácia clínica, particularmente no contexto de doenças cerebrovasculares (Sekhar et al., 2014; Harika et al., 2017).

Adicionalmente, o CBG demonstrou uma capacidade de ligação a proteínas plasmáticas de 100%. O grau de ligação proteica é um farmacocinético crítico, uma vez que influencia não apenas a ação do fármaco, mas também sua distribuição e eficácia, dado que apenas a fração não ligada do fármaco está disponível para difundir-se através das membranas e interagir com seus alvos farmacológicos.

Um resultado significativo foi a constatação de que o CBG não apresentou capacidade inibitória contra a glicoproteína-P (P-gp). Esta observação é fundamental para inferir sobre seu efluxo ativo através de membranas biológicas, considerando que a P-gp constitui uma classe de transportadores de efluxo que funcionam como uma barreira à absorção em locais como o trato gastrointestinal e a barreira hematoencefálica (Zamek-Gliszczynski et al., 2021).

A permeabilidade cutânea, outro parâmetro relevante em ensaios de ADMET, também foi avaliada. Os valores obtidos in silico, quando comparados com valores de referência da literatura (Lagorce et al., 2008), demonstraram que o CBG apresenta uma boa absorção via cutânea, um parâmetro crucial para o desenvolvimento de formulações transdérmicas e para a avaliação do risco de exposição cutânea a produtos químicos (Gleeson, 2008).

No contexto do metabolismo, o composto mostrou potencial atividade inibitória para as enzimas citocromo P450 CYP2C19 e CYP2C9. A inibição dessas isoenzimas pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de outros medicamentos, elevando o risco de ocorrência de interações medicamentosas e efeitos adversos (Ghose, Viswanadhan & Wendoloski, 1998; Sekhar et al., 2014).

Quanto aos aspectos toxicológicos, o CBG foi identificado como mutagénico no teste de Ames, um ensaio amplamente utilizado que emprega cepas de *Salmonella typhimurium* para detectar mutações gênicas (Araki et al., 2004). Na avaliação de toxicidade aguda para organismos aquáticos, foram utilizados modelos in silico que mimetizam protocolos padrão envolvendo náuplios de *Daphnia sp.*, *Pimephales promelas* e *Oryzias latipes*. Tais modelos, juntamente com outros que utilizam *Artemia salina* e *Danio rerio*, são comumente empregados para prever a ecotoxicidade de contaminantes em organismos aquáticos com sistemas enzimáticos compatíveis (Chen et al., 2020; Kingcade et al., 2021).

Com base nos dados obtidos e na diretiva 92/32/CEE da legislação europeia, o CBG não apresenta capacidade de causar efeitos adversos de longa duração no ambiente aquático. A substância também não exibiu potencial carcinogénico em modelos de camundongos ou ratos. A aplicação de ferramentas para prospectar a carcinogenicidade em roedores é um mecanismo valioso para investigar o potencial tumorigénico de candidatos a fármacos, cujos resultados preveem riscos que não necessariamente se traduzem em efeitos em humanos (Contrera, Jacobs & DeGeorge, 1997).

A ferramenta Radar de Biodisponibilidade, que considera seis propriedades físico-químicas (lipofilicidade, tamanho, polaridade, solubilidade, flexibilidade e saturação), foi utilizada para uma avaliação rápida da "drug-likeness" do CBG. Para um composto ser considerado semelhante a um fármaco, seu perfil (linha vermelha) deve estar contido dentro da área rosa ótima do radar. Paralelamente, o modelo BOILED-Egg permitiu uma avaliação intuitiva da HIA e da penetração na BBB com base na posição da molécula em um gráfico de WLOGP versus TPSA. Neste modelo, a região branca indica alta probabilidade de absorção passiva pelo trato gastrointestinal, e a região amarela (gema) indica alta probabilidade de penetração no cérebro. O CBG, plotado em um ponto vermelho (previsto como não inibidor da P-gp, ou PGP-), localizou-se nas regiões de boa absorção intestinal (branca) e cerebral (amarela), corroborando suas propriedades favoráveis.

O resumo das classes alvo previstas para o CBG revela que suas principais proteínas-alvo no organismo humano são os receptores citoplasmáticos e os receptores acoplados à proteína G (GPCRs). As porcentagens associadas são calculadas com base na probabilidade de cada classe de proteína ser o alvo real da molécula (Daina et al., 2019).

Com relação ao estudo de revisão, cujos resultados foram expostos no Quadro 1, observou-se, conforme Aqawi et al. (2021), que o CBG pode apresentar propriedades antimicrobianas ao demonstrar sua ação antibacteriana direta contra *Streptococcus mutans*. Neste sentido, o trabalho de Classen et al. (2024) correlaciona-se diretamente, ao revelar que a capacidade do CBG de interferir com processos microbianos não se restringe a bactérias, mas também se estende a vírus, uma vez que os autores demonstraram que o canabinoide é capaz de bloquear a fusão celular do SARS-CoV-2. Esta ação antiviral complementa o perfil antimicrobiano do composto, sugerindo um mecanismo de ação mais amplo que pode explorar interações com membranas celulares ou proteínas de superfície.

Esta versatilidade farmacológica do CBG é igualmente evidente quando se analisam os seus efeitos no sistema nervoso. O ensaio clínico de Cuttler et al. (2024) fornece uma ponte crucial entre a pesquisa pré-clínica e a aplicação humana, ao confirmar em um contexto real que o CBG reduz significativamente a ansiedade induzida por estresse, um efeito que converge com o estudo pré-clínico de Carone et al. (2024), o qual observou perfis comportamentais ansiolíticos e antidepressivos em ratos tratados com fórmulas ricas em CBG.

Paralelamente, a investigação de Sepulveda et al. (2022) e Hayduk et al. (2024) apontam o uso do CBG no alívio da dor neuropática. Sepulveda et al. (2022) demonstraram a eficácia do CBG na diminuição da hipersensibilidade mecânica associada à neuropatia periférica induzida por quimioterapia, um achado que é consolidado e estendido por Hayduk et al. (2024), que não só corroboram o efeito na sensibilidade mecânica, como também exploram interações complexas com o sistema opióide, mostrando que o CBG pode aumentar o efeito antinociceptivos e reduzir os sintomas de abstinência de naloxona.

No contexto da aplicação anti-inflamatória do CBG, que pode estar subjacente a muitos dos seus efeitos neurológicos e outros, é explorada detalhadamente por Kogan et al. (2021), que desenvolveram derivados de CBG com eficácia superior na redução da inflamação e da dor, e por Perez et al. (2022), que focaram a sua aplicação na dermatologia, demonstrando através de avaliações *in vitro* e clínicas que o CBG possui um amplo espectro de propriedades anti-inflamatórias e de promoção da saúde da pele.

Tal ação anti-inflamatória direta conecta-se, por sua vez, com uma das aplicações mais impactantes do CBG, investigada por Lah et al. (2021) no contexto da oncologia, revelando que as propriedades do CBG vão além do controle sintomático da inflamação, atingindo processos patogênicos centrais como a proliferação celular descontrolada e a sobrevivência de células tumorais, posicionando-o como um agente potencialmente sinérgico em esquemas de terapia combinatória para um câncer agressivo.

5 CONCLUSÃO

O canabigerol (CBG) consolida-se, com base nas evidências apresentadas, como um agente terapêutico de notável versatilidade e potencial farmacológico. A análise *in silico* revelou um perfil favorável, caracterizado por uma elevada absorção intestinal, uma penetração significativa no sistema nervoso central e uma baixa toxicidade aguda, embora a sua elevada lipossolubilidade e o potencial de inibição de enzimas hepáticas do citocromo P450 exijam consideração no planejamento de futuras terapias. Este perfil farmacocinético preditivo fornece uma base racional para os efeitos biológicos amplamente documentados, que vão desde a ação ansiolítica e analgésica até às propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, validando o CBG como uma molécula com um perfil "semelhante a um fármaco".

A convergência entre os dados computacionais e os resultados experimentais compilados na revisão integrativa demonstra a coerência e o forte potencial translacional do CBG. As suas aplicações biomédicas estendem-se desde o controle de sintomas, como a ansiedade e a dor neuropática, até ao ataque a processos patogênicos centrais em doenças como o câncer e infecções virais. A sua capacidade de atuar de forma sinérgica em terapias combinatórias, aliada a um perfil de segurança inicial promissor, posiciona-o como um candidato de alto valor para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para um vasto espectro de condições de saúde complexas e, atualmente, com opções de tratamento limitadas.

REFERÊNCIAS

- AMES, B. N.; GURNEY, E. G.; MILLER, J. A.; BARTSCH, H. Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 69, n. 11, p. 3128–3132, 1972.
- AQAWI, M.; SIONOV, R.V.; GALLILY, R.; FRIEDMAN, M.; STEINBERG, D. Anti-bacterial properties of cannabigerol toward *Streptococcus mutans*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 656471, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.656471.
- ARAKI, A.; KAMIGAITO, N.; SASAKI, T.; MATSUSHIMA, T. Mutagenicity of Carbon tetrachloride and chloroform in *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA/ pKM101 and WP2/pKM101, using a gas exposure method. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 43, n. 2, p. 128–133, 2004.
- CARONE, M.; PREMOLI, M.; BONINI, S. A.; LATSI, R.; MACCARINELLI, G.; MEMO, M. Behavioral effects of two cannabidiol and cannabigerol-rich formulas on mice. **Helion**, v. 10, n. 21, e39938, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39938>.
- CHEN, G. et al. Effect of acute exposure of saxitoxin on development of zebrafish embryos (*Danio rerio*). **Environmental research**, v. 185, n. 109432, p. 109432, 2020.
- CLASSEN, N.; PITAKBUT, T.; SCHÖFBÄNKER, M.; KÜHN, J.; HRINCIUS, E. R.; LUDWIG, S.; HENSEL, A.; KAYSER, O. Cannabigerol and cannabicyclol block SARS-CoV-2 cell fusion. **Planta Medica**, v. 90, n. 9, p. 717–725, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2320-8822>.
- CONTRERA, J. F.; JACOBS, A. C.; GEORGE, J. J. Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. **Regul Toxicol Pharmacol.**, v. 25, n. 2, p. 130–45, 1997. doi: 10.1006/rtpb.1997.1085
- CUTTLER, C.; STUEBER, A.; COOPER, Z. D. et al. Acute effects of cannabigerol on anxiety, stress, and mood: a double-blind, placebo-controlled, crossover, field trial. **Scientific Reports**, v. 14, n. 16163, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66879-0>.
- DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. W1, p. W357–364, 2019.
- DOLABELA, M. F.; SILVA, A. R. P.; OHASHI, L. H.; BASTOS, M. L. C.; SILVA, M. C. M.; VALE, V. V. Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 227-242, 2018.
- FERNANDES, E. B. **Perfil ADMET de parâmetros farmacocinéticos para apoio à síntese de novos fármacos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Biofísica e Bionanossistemas) - Faculdade de Ciências, Universidade do Minho, Braga, Portugal, 2017.
- GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. Prediction of hydrophobic (lipophilic) properties of small organic molecules using fragmental methods: An analysis of ALOGP and CLOGP methods. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 21, p. 3762–3772, 1998.
- GLEESON, M. P. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 4, p. 817–834, 2008.

HARIKA, M. S.; KUMAR, R.; REDDY, S. S. Docking studies of benzimidazole derivatives using HEX 8.0 M. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8 n. 4, p. 1677–1688, 2017.

HAYDUK, S. A.; HUGHES, A. C.; WINTER, R. L.; MILTON, M. D.; WARD, S. J. Single and combined effects of cannabigerol (CBG) and cannabidiol (CBD) in mouse models of oxaliplatin-associated mechanical sensitivity, opioid antinociception, and naloxone-precipitated opioid withdrawal. **Biomedicines**, v. 12, p. 1145, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061145>.

IDAKWO, G.; LUTTRELL, J.; CHEN, M.; HONG, H.; ZHOU, Z.; GONG, P. et al. A review on machine learning methods for in silico toxicity prediction. **Journal of Environmental Science and Health**, v. 36, n. 4, p. 169-191, 2018.

JASTRZĄB, A.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. The origin and biomedical relevance of cannabigerol. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7929, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147929>.

KINGCADE, A. et al. Morbidity and mortality in *Danio rerio* and *Pimephales promelas* exposed to antilipidemic drug mixtures (fibrates and statins) during embryogenesis: Comprehensive assessment via ante and post-mortem endpoints. **Chemosphere**, v. 263, n. 127911, p. 127911, 2021.

KOGAN, N.M.; LAVI, Y.; TOPPING, L.M.; WILLIAMS, R.O.; MCCANN, F.E.; YEKHTIN, Z.; FELDMANN, M.; GALLILY, R.; MECHOULAM, R. Novel CBG derivatives can reduce inflammation, pain and obesity. **Molecules**, v. 26, p. 5601, 2021. DOI: [10.3390/molecules26185601](https://doi.org/10.3390/molecules26185601).

LAGORCE, D., DOUGUET, D., MITEVA, M. A., & VILLOUTREIX, B. O. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. **Scientific reports**, v. 7, p. 46277, 2017. <https://doi.org/10.1038/srep46277>

LAGORCE, D.; SPERANDIO, O.; GALONS, H.; MITEVA, M. A.; VILLOUTREIX, B. O. FAF-Drugs2: Free ADME/tox filtering tool to assist drug discovery and chemical biology projects. **BMC Bioinformatics**, v. 9, p. 1–9, 2008.

LAH, T.T.; NOVAK, M.; PENA ALMIDON, M.A.; MARINELLI, O.; ŽVAR BAŠKOVIĆ, B.; MAJC, B.; MLINAR, M.; BOŠNJAK, R.; BREZNIK, B.; ZOMER, R. et al. Cannabigerol is a potential therapeutic agent in a novel combined therapy for glioblastoma. **Cells**, v. 10, p. 340, 2021. DOI: [10.3390/cells10020340](https://doi.org/10.3390/cells10020340).

LI, S.; LI, W.; MALHI, N. K.; HUANG, J.; LI, Q.; ZHOU, Z.; WANG, R.; PENG, J.; YIN, T.; WANG, H. Cannabigerol (CBG): a comprehensive review of its molecular mechanisms and therapeutic potential. **Molecules**, v. 29, p. 5471, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29225471>.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997

MITEVA, M. A.; VIOLAS, S.; MONTES, M.; GOMEZ, D.; TUFFERY, P.; VILLOUTREIX, B. O. FAF-Drugs: Free ADME/tox filtering of compound collections. **Nucleic Acids Research**, v. 34, p. W738–744, 2006.

MORTELMANS, K.; ZEIGER, E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. **Mutation Research**, v. 455, p. 29–60, 2000.

PEREZ, E.; FERNANDEZ, J. R.; FITZGERALD, C.; ROUZARD, K.; TAMURA, M.; SAVILE, C. 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, p. 491, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27020491>.

SEKHAR, K. C.; SYED, R.; GOLLA, M.; JYOTHI KUMAR, M. V.; YELLAPU, N. K.; CHIPPADA, A. R. et al. Novel heteroaryl phosphonicdiamides PTPs inhibitors as anti-hyperglycemic agents. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22:76 2014.

SEPULVEDA, D.E.; MORRIS, D.P.; RAUP-KONSAVAGE, W.M.; SUN, D.; VRANA, K.E.; GRAZIANE, N.M. Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **European Journal of Pain**, v. 26, p. 1950-1966, 2022. DOI: 10.1002/ejp.1974.

VISTOLI, G.; PEDRETTI, A.; TESTA, B. Assessing drug-likeness - what are we missing? **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 7–8, p. 285–294, 2008.

YEE, S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man--fact or myth. **Pharm Res.** v. 14, n. 6, p. 763-6, 1997. doi: 10.1023/a:1012102522787. PMID: 9210194.

ZHAO, Y. H.; LE, J.; ABRAHAM, M. H.; HERSEY, A.; EDDERSHAW, P. J.; LUSCOMBE, C. N. et al. Evaluation of Human Intestinal Absorption Data and Subsequent Derivation of a Quantitative Structure ± Activity Relationship (QSAR) with the Abraham Descriptors. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 6, p. 749–784, 2001.